UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1942 N° 34

LA GREFFE HYPOPHYSAIRE

ETUDE BIOLOGIQUE ET RÉSULTATS CLINIQUES

Travail de la clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie
(Professeur LOMBARD)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 31 Juillet 1942

par

CURTILLET ANDRÉ
Né le 4 Juillet 1912 à ALGER

JURY

MM. LOMBARD, *Professeur de Clinique Chirurgicale infantile et d'orthopédie* ..... Président

COSTANTINI, *Professeur de Clinique chirurgicale*
SARROUY, *Professeur de Clinique médicale et Hygiène infantile* ..... } Juges
KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) .....

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 N° 34

LA GREFFE HYPOPHYSAIRE

ETUDE BIOLOGIQUE ET RÉSULTATS CLINIQUES

Travail de la clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie

(Professeur LOMBARD)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 31 Juillet 1942

par

CURTILLET ANDRÉ

Né le 4 Juillet 1912 à ALGER

JURY

MM. LOMBARD, *Professeur de Clinique Chirurgicale infantile et d'orthopédie* ..... Président

COSTANTINI, *Professeur de Clinique chirurgicale*

SARROUY, *Professeur de Clinique médicale et Hygiène infantile* ..... Juges

KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) .....

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
Assesseur	CABANES (✻, ⚕, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Histologie et Embryologie	BENOIT (I. ✪).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ✪).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✪, ✪, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (A. ✪).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻. ⚕, I. ✪).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✪).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ✪).
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ✪).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚕).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Physiologie	N...
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚕, I. ✪).
M. COURRIER (✻, ⚕, I. ✪).
M. GILLOT (I. ✪).
M. LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
WEBER (✻, ⚕, I. ✪).
PINOY (✻, I. ✪).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ✪), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ✪). agrégé (Chirurgie)

AGREGES PERENNISES

Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ✪).

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
	LACROIX (A. ✪).
Médecine	THIODET (⚕).
	N...
Histologie	KEHL.
	CURTILLET.
Chirurgie	GOINARD.
	SABADINI (A. ✪).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ✪).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbati aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considér comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0049

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE PROFESSEUR JOSEPH CURTILLET

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. CURTILLET

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOMBARD

Professeur de Clinique chirurgicale infantile
et d'Orthopédie

Associé national de l'Académie de Chirurgie

A MES JUGES :

Monsieur le Professeur COSTANTINI

Professeur de Clinique chirurgicale

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Monsieur le Professeur SARROUY

Professeur de Clinique médicale infantile

Monsieur le Professeur agrégé KEHL

À LA MÉMOIRE DES CHEFS

ET DES SOLDATS DU 18e R.T.A.

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MES MAITRES DE LA FACULTE

DU LABORATOIRE D'ANATOMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBLANC

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE RIBET

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRARI

DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURNADE
Professeur au Museum

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENOIT
Professeur d'Histologie et d'Embryologie

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. GROS
Chef de Travaux d'Histologie

qui ont bien voulu nous aider de leurs conseils et de leur expérience.

A mes conférenciers d'externat

R. ARNAUD et R. XICLUNA

A mes conférenciers d'internat

E. CURTILLET et R. RAYNAUD

A mes meilleurs amis

R. BOURGEON et D. NOTE

A mes camarades d'internat

A MES MAITRES

DE L'HOPITAL CIVIL DE MUSTAPHA

Externat 1933

Monsieur le Professeur COSTANTINI

Monsieur le Professeur agrégé P. GOINARD

Internat provisoire 1934

Monsieur le Professeur RAYNAUD

Monsieur le Professeur COSTANTINI

Internat 1935-1936

Monsieur le Professeur agrégé P. GOINARD

Monsieur le Professeur ABOULKER

Internat 1937

Monsieur le Professeur agrégé LACROIX

Monsieur le Professeur LOMBARD

Internat 1938

Monsieur le Professeur FERRARI

Monsieur le Professeur LAFFONT

Internat 1939

Monsieur le Professeur COSTANTINI

Monsieur le Professeur LEBON

LA GREFFE HYPOPHYSAIRE

ETUDE BIOLOGIQUE ET RÉSULTATS CLINIQUES

Introduction

A l'heure où pour beaucoup d'esprits la question des greffes glandulaires (1) est définitivement jugée, le choix de notre sujet pourra paraître téméraire. Aussi ces pages préliminaires sont-elles destinées à justifier notre étude, à situer la greffe hypophysaire dans le cadre des autres greffes endocrines et à exposer notre plan.

Dans ces cinquante dernières années, la méthode des greffes endocrines appliquée à la thérapeutique humaine a connu des fortunes fort diverses. Et il est juste de dire que si elle a fait naître beaucoup d'espoirs, apporté dans nombre de cas des résultats indiscutables, quelquefois même retentissants, elle reste grevée de beaucoup d'échecs et n'a pas acquis droit de cité en chirurgie générale. A l'heure actuelle, son passif dépasse encore de beaucoup son actif. Le scepticisme est loin d'avoir cédé.

On conçoit cependant aisément l'intérêt passionné qu'ont pu susciter en leur temps des observations telles que celles de Morris *(1902) ou de* Croom *(1905) qui, greffant dans le ligament large de jeunes*

(1) Autogreffes ovariennes mises à part qui, bien que souvent discutées, ont gardé et à juste titre la faveur des chirurgiens.

femmes récemment ovariectomisées une partie ou la totalité d'un ovaire prélevé sur une autre femme, voient peu de temps après les règles réapparaître et une grossesse normale évoluer jusqu'à terme. Ou celle encore plus extraordinaire de Pende *qui, utilisant la greffe pluriglandulaire, place des fragments de thyroïde, parathyroïde, ovaire et hypophyse de guenon dans le tissu cellulaire rétro-mammaire d'une femme de 67 ans,* ménopausée depuis 22 ans. *Dans les jours qui suivent, la malade maigrit de 7 kgs et, vingt cinq jours après, présente une menstruation qui se reproduit ensuite régulièrement au terme prévu, en même temps qu'un état d'euphorie, une aptitude plus grande au travail, font rapidement leur réapparition.*

C'est également au début du siècle que Cristiani *apporte toute une série d'homotransplanstations heureuses dans le myxœdème post opératoire,* Danielsen. W.-H. Brown, Poll *et* Turner *dans la tétanie parathyréoprive.*

Les tentatives dès lors se multiplient. Une chirurgie qui ne sait pas encore être conservatrice et offre chaque jour de nouvelles occasions, l'insuffisance ou l'indigence des moyens opothérapiques, poussent les chirurgiens à essayer la nouvelle méthode.

Mais enhardis par ces succès initiaux, ils élargissent les indications et ne s'adressent plus aux seules insuffisances totales et pures (post-opératoires) qui leur avaient fourni leurs premiers succès. Ils se tournent vers des syndromes cliniques plus complexes et

d'étiologie moins précise. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, qu'en considérant l'aménorrhée non pas comme un « symptôme » dont il importe, avant tout traitement, de découvrir l'origine, mais comme une « maladie » spécifique de l'ovaire, certains pratiquent la greffe dans des cas où elle est d'avance vouée à l'échec. Ils négligent ou ils ignorent les lois qui dirigent la reprise biologique d'un greffon.

Aussi les déboires ne tardent pas. Et à la période des enthousiasmes hâtifs, fait place une période de scepticisme peut être exagéré dont témoignent les mises au point de ces dix dernières années (1).

Lorsqu'on lit ces travaux parus en France ou à l'étranger, on peut, croyons-nous, conclure :

1° que des résultats indiscutables, parfois remarquables par leur durée et leur qualité, ont été obtenus pour l'ovaire, la thyroïde et les parathyroïdes (2) *par des homo ou des hétérogreffes.*

---

(1) Pour l'ovaire, mise au point de Cotte au Congrès de Chirurgie de 1936. Pour la thyroïde, Peycelon au Congrès de Chirurgie de 1939. Pour les parathyroïdes, Welti au Congrès de Chirurgie de 1933 et Chifaudiau et Braine au Congrès du Caire de 1935. Enfin, pour le testicule, Leriche d'une part, Velu et Balozet d'autre part, aux IIe Journées Médicales du Maroc en 1928.

(2) Pour les surrénales, l'échec a été jusqu'à présent la règle. L'avenir semble, là aussi, être dans la greffe embryonnaire dont Bailey et Keele ont publié un cas suivi de nette amélioration.

La greffe testiculaire est aujourd'hui tombée dans l'oubli et à juste titre. Nous en donnerons plus loin les raisons.

2° *qu'ils sont noyés dans une foule d'échecs qui ont découragé nombre de chirurgiens et fait porter le discrédit sur la méthode. Beaucoup de ces échecs ressortissent, selon nous, à deux causes :*

a) *On a voulu demander à la greffe endocrine homo ou hétéroplastique, plus qu'elle ne pouvait donner.*

b) *Le problème a, jusqu'à ces dernières années, été abordé avec un esprit trop technique et chirurgical, pas assez biologique.*

Aussi pensons-nous que la question des greffes glandulaires n'est pas encore jugée, qu'il ne faut pas « légiférer pour l'éternité », mais persévérer à vouloir étudier les conditions du succès, les échecs et leurs causes, les indications vraies de la méthode.

Et ceci d'autant plus que nous sommes arrivés à une époque où le recul est suffisant pour pouvoir affirmer que l'opothérapie et l'hormonothérapie n'ont pas tenu ce qu'elles avaient promis. De différents côtés, le même avertissement se fait entendre. Laissons d'abord la parole à C. Maranon (1) : « *Nous sommes encore bien loin de posséder les préparations actives de la majorité des hormones ni, non plus, d'une partie d'entre elles. Mais celles que nous possédons déjà sont suffisantes pour pouvoir affirmer que nos espérances étaient excessives. Dans les cas les plus favorables, en effet,* l'action des hormones est pleine de restrictions. » *Et plus loin : « L'isole-*

(1) *Europe Médicale*, 1938.

ment des hormones qui représente scientifiquement un immense progrès, n'a donc fait dans la pratique que limiter le problème de la substitution hormonale qui, théoriquement, serait plus facile à obtenir par les extraits complets d'organes, à condition qu'ils soient actifs. Il se peut que l'avenir de la thérapeutique endocrine soit de revenir aux extraits complets obtenus par des méthodes plus parfaites, ou bien de reconstituer la totalité de chaque sécrétion interne par la somme de ses diverses hormones aujourd'hui seulement partiellement connues. »

De ces lignes, écrites en 1938 par un endocrinologiste averti, on retire l'impression que la thérapeutique endocrinienne cherche des voies nouvelles. Pour s'en convaincre, il n'est que de citer les tentatives récentes de traitement chirurgical du diabète par la splanchnicectomie uni ou bilatérale, les essais de réactivation de la surrénale par l'énervation sinu-carotidienne (Leriche, Léger), *de la thyroïde et des parathyroïdes par ablation du ganglion cervical moyen* (Leriche), *enfin et surtout l'implantation sous-cutanée d'hormones de synthèse, tout récemment importée en France et qui semble constituer dans le traitement des insuffisances endocriniennes un progrès considérable.*

En face de ces suggestions, de ces directives, comment se situe le problème de l'insuffisance hypophysaire? De quel côté peut-on dire qu'elle doive s'orienter avec quelque chance de succès ?

On ne peut nier que les résultats de l'hormonothérapie hypophysaire, telle qu'elle est aujourd'hui

réalisable, ne soient encore très inconstants. Les hormones urinaires ou sériques, actives chez l'animal, le sont beaucoup moins chez l'homme et de façon irrégulière. Les extraits totaux, plus actifs, possèdent le regrettable privilège de provoquer à la longue l'apparition de substances empêchantes (les antihormones) qui rendent peu à peu réfractaires les glandes vassales de l'hypophyse que l'on se proposait de stimuler.

Leriche *a suggéré en 1937 (1) de « réactiver » l'hypophyse en agissant sur le sympathique cervical et singulièrement sur son volumineux ganglion supérieur qui tient sous sa dépendance les fonctions hormonales du lobe antérieur et du lobe postérieur.*

On sait en effet que l'ablation bilatérale du ganglion cervical supérieur entraîne chez l'animal un virage basophile de l'hypophyse antérieure et doit, par conséquent, étant donné les fonctions admises de ces cellules (sécrétion des diverses stimulines, des principes hyperglycémiants et hypolipémiants), déclancher un surcroît de production de ces hormones. Mais cet hyperfonctionnement n'est que transitoire, *et vers le 9e jour on observe une image* très fortement chromophobe, *puis à des époques variables,* une restauration de la structure normale du lobe antérieur (Mlle Fontaine, *1939). Il est donc permis de se demander s'il n'en est pas de même lorsqu'on tente, par cette méthode, de réactiver chez l'homme une hypophyse en hypofonctionnement.*

(1) *Revue de Chirurgie,* 1937.

La seule tentative que nous connaissions a été faite par LERICHE *en 1928 dans un cas de diabète insipide* (1), *mais sans succès.*

Quant à l'implantation de comprimés d'hormones de synthèse, elle se heurte en ce qui concerne l'hypophyse, à de très sérieuses difficultés. Les hormones hypophysaires appartiennent en effet au groupe des protides, et leur poids moléculaire très élevé rend difficile leur isolement à l'état pur, comme aussi leur synthèse. A l'heure actuelle, nos connaissances sur la nature de leurs groupements actifs est à peu près inexistante, *et l'on est en droit de penser qu'il en sera encore longtemps ainsi* (2).

Ainsi les voies qui pour d'autres glandes ont conduit à de sérieux progrès thérapeutiques, restent pour l'instant fermées à l'hypophyse (3).

---

(1) Le sympathique cervical commande en effet aussi bien la vaso-motricité du lobe postérieur que celle du lobe antérieur.

(2) Seule l'hormone de croissance a été obtenue à l'état à peu près pur (EVANS et coll.), mais elle ne semble, d'après les relations des cliniciens, guère plus active que les extraits totaux.

(3) Il est cependant, dans un autre ordre d'idées, une méthode qui mérite d'être exploitée en clinique plus qu'on ne l'a fait jusqu'à présent : c'est la diathermie hypophysaire.

M. le Professeur SARROUY nous citait tout récemment le cas d'une jeune fille aménorrhéique chez laquelle quelques séances de diathermie avaient rétabli la régularité du cycle menstruel. Ceci est à rapprocher des expériences de M. le Professeur BENOÎT sur l'activation de la préhypophyse par la lumière artificielle. Il y aura lieu de fixer les indications et les possibilités de cette méthode, tant au point de vue clinique qu'expérimental.

Aussi, lorsque notre Maître, M. le Professeur LOMBARD, *nous proposa d'étudier les possibilités de la greffe hypophysaire qu'il avait eu l'occasion de pratiquer deux fois déjà avec succès, n'avons-nous pas hésité à accepter.*

Certes, nous aurions voulu, pour traiter une question que nous savons très discutée, apporter à l'appui de notre travail des documents cliniques et expérimentaux personnels plus importants que nous ne le faisons. Les circonstances en ont disposé autrement qui ont rendu très difficile toute expérimentation et limité le champ de nos recherches bibliographiques.

C'est donc avant tout une revue critique de l'état actuel de la question que nous apportons.

Notre plan sera le suivant :

1° *Nous étudierons, dans un premier chapitre,* le problème biologique de la greffe de tissu endocrinien *et nous verrons que son aspect a beaucoup changé depuis une dizaine d'années. Deux méthodes, nouvelles venues et encore à peine connues des cliniciens, ouvrent une voie pleine de promesses : nous voulons parler de la greffe embryonnaire ou greffe bréphoplastique, et de la greffe après culture in vitro.*

2° *Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude de la greffe hypophysaire expérimentale.*

3° *Dans le troisième chapitre, nous avons rassemblé les observations cliniques des greffes que nous avons pu relever dans la littérature et celles qui nous sont personnelles.*

Le problème biologique de la greffe de tissu endocrinien

I. DEFINITIONS.

On a souvent cherché à introduire des distinctions un peu subtiles entre les termes de « greffe » et de « transplantation » en faisant ressortir que celui-ci ne préjuge pas du résultat final de l'intervention alors que celui-là implique l'idée de reprise anatomique et fonctionnelle durable, de véritable incorporation du greffon à l'hôte.

Or, si l'on se reporte à l'origine du mot transplantation « qui, emprunté à la botanique et à l'horticulture, signifie une plantation en un autre endroit suivie de reprise et d'activité physiologique durables » (May), on ne voit pas pourquoi ces deux termes ne seraient pas synonymes. May et Léo Loeb, dont les travaux font autorité en la matière, les emploient indifféremment, qu'il s'agisse d'autogreffes qui prennent presque à tout coup, ou d'hétérogreffes qui se nécrosent constamment. Il suffit de bien entendre qu'une greffe, aussi bien qu'une transplantation, peut réussir ou échouer, et qu'entre la greffe vraie totale du fragment implanté et la résorption existent toutes les transitions : il peut y avoir greffe partielle et durable, greffe partielle et temporaire ; ou enfin résorption progressive de tout le greffon et sclérose.

Aussi doit-on donner à la greffe une définition très large et qui ne préjuge pas de l'évolution ulté-

rieure du tissu implanté. En modifiant légèrement la définition donnée par MAY, nous dirons que:
« *La greffe peut être envisagée comme la pénétration dans un organisme, d'une ou plusieurs cellules qui peuvent soit lui être étrangères, soit avoir été prélevées sur une autre partie de ce même organisme.* »

Les différents types de greffes employés entrent dans cette définition :

— *l'autogreffe*, qui est la transplantation du greffon chez le même individu ;

— *la syngénésiogreffe*, qui se pratique entre parents et descendants directs, ou entre frère et sœur ;

— *l'homogreffe*, entre individus de la même espèce ;

— *l'homéogreffe*, entre individus d'espèces voisines (chien et loup, lapin et écureuil, homme et singe anthropoïde) ;

— *l'hétérogreffe*, entre individus d'espèces différentes ;

— *la greffe bréphoplastique* (de βρεφοσ, embryon, nouveau-né; et πλασσειν, former, modeler), qui est la transplantation de tissu d'embryon ou de nouveau-né chez des individus jeunes ou adultes. Elle peut être homo ou hétéroplastique.

Ces définitions ont leur importance. Les négliger conduit à la confusion, et CRISTIANI, en réunissant sous le terme d' « autothyroïdiennes » les implantation pratiquées d'un animal sur lui-même et celles

faites sur un autre animal de la même espèce — sans donner le protocole de ses expériences — a laissé planer le doute sur la valeur de certains de ses résultats.

⁂

En faisant appel à ceux qui ont le mieux étudié le comportement histologique et biologique de ces diverses catégories de greffes, nous allons essayer d'écrire l'histoire de leur évolution.

1) Nous allons suivre d'abord, jour par jour, parfois heure par heure — et en respectant l'ordre indiqué ci-dessus — les modifications du tissu transplanté, les réactions qu'il provoque chez l'hôte, les souffrances qu'il subit, souffrances quelquefois minimes et dont il triomphe, d'autres fois plus sévères et auxquelles il finit plus ou moins vite par succomber. Nous verrons que le degré de parenté qui unit donneur et receveur dirige de haut la qualité de ces réactions. Ce sera l'objet de notre premier chapitre : *Devenir histologique des différents types de greffes.*

2) Nous étudierons alors les *raisons de ces différences d'adaptation* en développant quelques idées sur l'individualité et ses facteurs génétiques qui nous feront mesurer la complexité du problème.

3) En nous basant sur ces données, nous montrerons pourquoi et comment les deux méthodes que nous considérons comme les méthodes d'avenir

(greffe bréphoplastique et greffe après culture *in vitro*) permettent de *contourner l'obstacle* créé « par les différentiels d'individus ou d'espèces ».

4) Nous rassemblerons dans le quatrième chapitre les *facteurs extrinsèques du succès* : âge du donneur et de l'hôte, siège et technique de la greffe, etc...

II. DEVENIR HISTOLOGIQUE DES DIFFERENTS TYPES DE GREFFES ENDOCRINES.

A. L'autogreffe.

Quel que soit le tissu glandulaire greffé, l'évolution des phénomènes — en supposant réunies les conditions optima de siège, de besoin hormonal et de technique, — est à peu de choses près toujours le même. Nous empruntons à ROJAS et MANFREDI, pour sa finesse d'observation, la description suivante (1) :

10 *heures après la greffe,* la glande paraît normale, cependant le centre est plus obscur, la plupart des noyaux sont en pycnose et il existe des zones de caryorhexis ; le cytoplasme est obscur, les limites cellulaires s'estompent. Les cellules périphériques, elles, sont normales. La capsule rénale montre une légère réaction hystiocytaire, des capillaires néoformés entrent dans la glande.

Après 20 à 40 heures, ce processus s'accentue, la nécrobiose centrale progresse, les noyaux ont disparu, les cellules dégénérées forment des colonnes de substance amorphe ;

(1) Elle concerne des autogreffes parathyroïdiennes dans la capsule du rein (site de choix) d'animaux parathyroïdectomisés.

mais la *zone périphérique reste vivante* ; les capillaires sont seulement plus larges et plus nombreux.

Après 48 et 73 heures, le centre est une masse de substance amorphe avec des restes nucléaires. A la périphérie la réaction conjonctive progresse, tend à envelopper la glande et s'organise en faisceaux parallèles ; la capillarisation augmente et toutes les zones cellulaires limitées par des vaisseaux ont un aspect normal.

Après 4 jours, ces phénomènes sont encore plus nets, mais il y a un fait nouveau : *la zone centrale nécrobiotique est sillonnée par des capillaires de néo-formation.* Quelques-uns ont un aspect de vaisseaux avec des cellules à noyaux fusiformes, comme dans les muscles lisses des artères. Dans la zone périphérique, l'invasion capillaire est intense et tumultueuse.

Après 6 jours, il y a des artérioles de 0 mm 25 de diamètre en pleine greffe.

Après 7 jours, la zone nécrobiotique est envahie par le tissu conjonctif.

Après 20 jours, la greffe est définitivement stabilisée, la glande est encapsulée par le tissu conjonctif ; elle diffère de l'organe normal parce qu'au centre il y a du tissu conjonctif formé par de fins faisceaux collagènes très bien vascularisés. Cet aspect se retrouve dans les greffes de 30, 45, 90 jours.

Au bout de 4 mois, on peut apprécier dans certains cas que la glande fonctionnelle augmente de volume et *que ses expansions pénètrent entre les faisceaux collagènes du centre. Puis progressivement la zone collagène centrale est remplacée par du tissu glandulaire fonctionnel et la glande prend ainsi un aspect d'organe normal.*

Les observations faites après, 4, 6, 8, 12, 13, 15 mois présentent ce fait d'une façon indubitable.

Cristiani déjà en 1895, L. Loeb autour des années 1925-1930, observaient exactement les mêmes faits (1). Le premier insiste sur le stade de « tuméfaction trouble » que présente le centre dans les jours qui suivent l'implantation, sur la régénérescence par « bourgeonnement » de la périphérie vers le centre, et enfin sur l'état embryonnaire des cellules périphériques. Il est frappé par la similitude entre ces phénomènes de régénérescence et le développement embryonnaire normal de la thyroïde.

Pour l'ovaire, la phase de régénérescence commence plus tôt que pour la thyroïde ou la parathyroïde, vers le 12^{e}-15^{e} jour (Pettinari). Sans doute faut-il voir là un effet de sa structure et de son rôle très particuliers (2).

De toute façon, le volume du greffon a son importance. S'il est trop gros, la régénérescence centrale se fait incomplètement ou pas du tout. D'où la nécessité de faire des greffes petites et multiples (1 millimètre à 1 mm. 5 de diamètre).

En somme, la question est claire, les auteurs sont unanimes : l'autogreffe glandulaire réussit « à tout

---

(1) De même Sultan, Enderlen, Payr.

(2) En effet « les éléments ovulaires de l'ovaire sont normalement destinés à subir une homogreffe, la fécondation, puis une autogreffe, l'implantation utérine. De plus, l'ovaire, même adulte, contient un grand nombre d'éléments *restés embryonnaires* et possédant des éléments de potentialité considérable ». Mocquot (Congrès de Chirurgie, 1936).

coup » — « à tout coup » dans le sens humain du mot, ce qui ne veut pas dire 100 % mais 90 % (Leriche). L'hôte accepte l'hétérotopie de l'un de ses tissus. La périphérie du greffon nourrie dès les premières heures par osmose, peut attendre que les néovaisseaux la pénètrent et lui fournissent dès lors une nutrition et une respiration en tous points semblables à celles des tissus voisins. Cette revascularisation est ici très rapide car elle n'est entravée par aucune réaction fibro-leucocytaire autour du greffon(1). Enregistrons dès maintenant la constatation de Cristiani sur le retour à l'état embryonnaire des cellules périphériques et leur bourgeonnement vers le centre. Nous en tirerons parti plus tard.

B. **La syngénésiogreffe.**

Si l'on pratique une greffe de thyroïde (Loeb) entre frères ou entre parents et enfants d'une famille de cobayes ou de rats dont on ne connaît pas l'ascendance, l'aspect du greffon est, dans les quinze premiers jours, sensiblement le même que celui d'un autotransplant. La vascularisation de la périphérie est aussi rapide et aussi riche, la réaction cellulaire avoisinante aussi minime. Mais ensuite, des « dysharmonies » apparaissent entre hôte et transplant. Vers le quarantième jour, des lymphocytes, d'abord peu nombreux, entourent ce dernier puis le pénè-

(1) L'innervation d'un greffon endocrinien, même autoplastique n'a jamais été observée. Elle existe cependant pour l'autotransplant de peau. Elle rend posible chez le caméléon des changements de couleurs (Loeb).

trent, envahissent ses travées et finalement l'étouffent, lui laissant l'apparence d'un banal ganglion lymphatique.

Si au contraire on prend soin de croiser entre eux des animaux pendant plusieurs générations (25 ou 30), et de pratiquer, lors des premières unions, un choix judicieux, on obtient ce qu'il est convenu d'appeler une lignée sélectionnée. Or, une transplantation entre deux individus apparemment éloignés de cette lignée réussit mieux qu'entre frères d'une souche quelconque, mieux par conséquent que dans le cas précédent. La réaction est plus lente à venir, et moins violente. Prenons alors deux frères d'une lignée sélectionnée, et nous obtenons un résultat presque aussi bon que par l'autotransplantation. Ce n'est qu'au bout de nombreux mois (5 ou 6) que s'ébauche parfois — mais pas toujours — une légère réaction lymphocytaire *qui ne compromet plus la vitalité du greffon*. De plus, si l'on greffe entre eux tous les animaux d'une même portée, le résultat n'est pas partout le même. Ici, il se confondra avec celui d'une autogreffe, et là il se rapprochera d'une greffe entre parents éloignés.

Tout ceci a été parfaitement étudié par L. Loeb avec la thyroïde. Avec l'hypophyse, il en est exactement de même. (Voir p. 80).

Pour l'instant, contentons-nous simplement d'enregistrer ces faits. Leur intérêt est surtout spéculatif. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant. Ils nous font en tout cas, dès maintenant, prévoir le sort réservé aux greffons homoplastiques.

C. L'homogreffe.

Les travaux de CRISTIANI avaient pu faire croire à la réussite des homogreffes thyroïdiennes. Pour beaucoup de médecins et de chirurgiens, ce fut après lui un fait acquis. En réalité, lorsqu'on se reporte à ses publications, on ne trouve aucune preuve formelle. Auto et homogreffes sont comprises dans les discussions sous le même vocable d'autothyroïdiennes, et il y a lieu de penser que s'il a vraiment réussi dans certains cas, il s'agissait de syngénésiogreffes.

L. LOEB, expérimentant sur la **thyroïde**, apporte des observations qui ne laissent pas place au doute. *Toujours*, dans ses expériences, le centre de la greffe, frappé de nécrose, est envahi par des fibroblastes qui forment une masse blanche de tissu fibreux *qui ne régénèrera pas*. A la périphérie, des fibroblastes, dans les premiers stades, encerclent les acini encore vivants, les compriment et oblitèrent progressivement leur lumière. Les néo-vaisseaux sont plus rares que dans l'auto ou la syngénésiogreffe. De plus, vers le 7^{e} ou 8^{e} jour, des lymphocytes arrivent en rangs serrés, infiltrent le transplant, envahissent les travées, entourent les acini et contribuent à leur destruction. Généralement, au bout de 20 à 30 jours, la structure glandulaire est méconnaissable.

La même évolution a été observée pour les **parathyroïdes** (MOREL-CHARBONNEL).

Pour **l'hypophyse**, les auteurs (voir page 80) n'ont pu réussir leurs greffes qu'en s'adressant à des sou-

ches sélectionnées d'animaux, qu'en faisant des syngénésiogreffes.

Pour le **testicule**, enfin, après des discussions qui sont dans toutes les mémoires (surtout en Afrique du Nord [1]), la question a été réglée de façon rigoureuse par Rollet de Lyon qui, opérant sur le rat et variant au maximum les conditions d'expérience (greffes sur animaux entiers ou castrés, de même sexe ou de sexe opposé), a *de façon constante*, sur près de 90 expériences, observé non seulement la mort de ses greffons homoplastiques, mais même des autoplastiques. Il semble donc bien que, contrairement à ce que certains avaient avancé, le testicule ne possède pas de dispositions spéciales à la greffe (2), mais soit le plus sensible, le plus délicat de tous les tissus endocriniens.

L'ovaire, cependant, fait exception à cette loi. Dans nombre de cas, la greffe homoplastique a été réusie de façon durable (Pettinari sur le cobaye). Certaines observations cliniques semblent plaider aussi dans ce sens. Nous avons déjà donné la raison probable de ce privilège.

Cette étude de l'homogreffe expérimentale montre bien qu'il existe une hiérarchie des différentes endo-

---

(1) Velu et Balozet, au Maroc, ont pratiqué des homogreffes sur 200 béliers jeunes non castrés. Ils ont obtenu dans tous les cas une nécrose suivie de résorption très régulière en moins de quatre mois.

(2) Ceci, chez les mammifères. Chez les oiseaux, il en va tout autrement (Benoît, Pézard). Mais nous nous éloignons par trop des conditions humaines.

crines dans leur aptitude à la greffe. En tête se place l'ovaire, puis sur un même plan : hypophyse, thyroïde et parathyroïde; enfin, loin derrière : testicule et médullo-surrénale(1). Ceci chez les mammifères, répétons-le.

D. **Greffe entre variétés d'une même espèce ou entre espèces rapprochées.**

Les réactions de l'hôte sont simplement ici plus sévères, la destruction du greffon plus rapide que dans l'homotransplantation. De quelque côté qu'on se tourne, on ne rencontre que des échecs. Et tous les arguments qui ont été employés par quelques auteurs pour faire croire à la *reprise histologique* de l'homéogreffe — en particulier du singe à l'homme — tombent devant les faits éprouvés de tous les expérimentateurs.

E. **L'hétérogreffe.**

Le sort des hétérogreffes n'est plus discuté. En 8 ou 15 jours (Loeb), parfois un peu plus longtemps, leur mort histologique est consommée avant même qu'une réaction fibroblastique ou lymphocytaire ait eu le temps d'apparaître.

---

(1) Nous ne possédons sur la greffe de cortico-surrénale que trop peu de renseignements pour avoir une opinion.

En résumé.

L'étude de l'évolution histologique des diverses variétés de greffes nous apprend que :

— l'autogreffe reprend presque toujours de façon parfaite et durable ;

— la syngénésiogreffe ne réussit dans les mêmes conditions que si les animaux sont choisis dans une lignée sélectionnée de façon très stricte pendant plusieurs générations ;

— l'homogreffe échoue toujours - avec une restriction pour l'ovaire ;

— l'homéogreffe et l'hétérogreffe n'ont jamais été réussies.

III. LES RAISONS DE CES DIFFERENCES GREFFE ET INDIVIDUALITE.

« L'Individualité est un caractère fondamental de l'homme. Elle ne consiste pas seulement en un certain aspect du corps et de l'esprit. Elle imprègne tout notre être. Elle en fait un événement unique dans l'histoire du monde. »

CARREL.

De tout ce qui précède, il résulte clairement qu'il existe toute une gamme de réactions entre le transplant et son hôte. Celles-ci sont d'autant plus sérieuses que la parenté est plus éloignée. Par échelons successifs, nous passons de l'autogreffe, qui réussit presque toujours, à l'hétérogreffe, qui se nécrose immanquablement.

Quelle est la cause de ce conflit? Comment l'éviter ?

Théorie des différentiels d'organismes de Loeb

Elle peut s'énoncer ainsi :

1° Au sein d'une espèce zoologique déterminée, chaque individu possède certaines caractéristiques

chimiques que l'on peut désigner sous le nom de « différentiels d'individus ».

2° De même, chaque race, variété, espèce, genre ou classe d'animaux, possède des caractéristiques chimiques que l'on peut suivant le cas, désigner sous le nom de « différentiels de races, variétés, espèces, genres ou classes ».

3° On peut les englober sous le terme général de « différentiels d'organismes ».

Ce sont ces différentiels qui déterminent les réactions entre hôte et donneur : en effet, placés dans un milieu qui n'est pas le leur, les greffons apportent avec eux des substances agressives pour l'hôte, des protéines spécifiques assimilables à des toxines et qui peuvent, suivant le cas, être appelées syngénésio, homo ou hétérotoxines.

Ce sont elles qui mettent en jeu les mécanismes d'afflux leucocytaire et d'activité fibroblastique que nous connaissons, véritables réactions de défense qui aboutissent presque toujours à la destruction du transplant.

Si pour trouver un remède à ces incompatibilités si funestes au sort des greffons, nous cherchons à connaître les raisons de ces « différentiels d'organismes », le support de cette spécificité des individus, des races et des espèces, nous sommes tout naturellement conduits à aborder le problème complexe de l'individualité.

Déblayons d'abord le terrain :

On a pu penser, lors de la découverte des groupes sanguins et des propriétés agglutinantes des sérums, que la question allait être résolue, que la compatibilité des groupes sanguins de deux individus impliquait une identité complète ou presque de leurs humeurs, et par conséquent que l'on pouvait tenter avec succès :

1° des greffes entre individus de même groupe sanguin ;

2° de diminuer les réactions de l'hôte vis-à-vis du transplant par des injections répétées de sérum du donneur à l'hôte ou vice-versa avant l'intervention. Ou même, que l'on pouvait préparer n'importe quel donneur éventuel (animal ou homme) avec du sérum de donneur universel (groupe IV). C'est ce que DARTIGUES appela « l'antihumanisation ».

La pratique révéla vite que des caractères plus subtils distinguaient les uns des autres, chaque individu. Les travaux de L. LOEB montrèrent bientôt que notre individualité avait ses sources au plus profond de nous-mêmes : à la suite de ses patientes recherches sur la syngénésiogreffe, il posa les bases de la théorie génétique de l'individualité.

Greffe et génétique : l'individualité génétique.

La syngénésiogreffe, nous l'avons vu, permet de régler, avec une finesse extrême, l'importance des

réactions de défense de l'hôte. Plus on pousse la sélection, plus longtemps on poursuit les mariages consanguins, et meilleur est le résultat qui se rapproche à chaque fois de celui de l'autogreffe. Graduellement, les différentiels d'individus qu'actualise de façon précise la réaction lymphocytaire (Loeb), diminuent et s'estompent. Que se passe-t-il ?

Les généticiens nous l'apprennent : en schématisant à l'extrême des faits dont le détail n'a pas sa place ici, nous pouvons dire qu'au cours de ces unions successives et dirigées, un certain nombre de facteurs ou « gènes » conditionnant, les uns la couleur du poil, les autres sa longueur et sa qualité, sont par le jeu de la sélection devenus identiques au bout de quelques générations chez tous les individus de cette même famille. Plus la sélection dirigée se poursuit, et plus le nombre de « gènes » identiques est grand.

A partir de ces faits, L. Loeb établit une relation de causalité, et conclut que si l'homotransplantation réussit mieux lorsqu'on s'adresse à des lignées finement sélectionnées, c'est que hôte et transplant possèdent, dans ce cas, un plus grand nombre de « gènes » identiques. Et il est fort probable qu'une greffe entre deux jumeaux monozygotiques équivaudrait, à tous points de vue, à une autogreffe.

Pour lui, le différentiel d'individus dépend de la totalité des « gènes » du donneur et du receveur. Ce sont les « gènes » étrangers présents chez le donneur qui provoquent la réaction de l'organisme receveur. « *Plus ces gènes étrangers sont nombreux, et*

plus ils sont étrangers à ceux de l'hôte, plus est sévère la réaction de celui-ci. » (LOEB.)

Cette phrase éclaire nettement la question et prend force de loi. On saisit, dès lors, la raison intime des gradations régulières qui mènent de l'auto à l'hétérogreffe. On conçoit la possibilité de créer dans le cadre de l'homogreffe, par un élevage et des croisements appropriés des animaux, un nombre immense de combinaisons génétiques (1). Chacune aura sa « marque » propre, son « individualité », qui s'actualisera lors d'une greffe par l'intensité plus ou moins grande de la réaction leucocytaire, par la durée plus ou moins longue de la survie du greffon.

L'influence quelquefois heureuse de l'identité des groupes sanguins sur la réussite de la greffe trouve, là aussi, son explication. Les recherches de LANDSTEINER, d'HIRTZFELD, de BERNSTEIN, ont en effet montré que l'agglutinabilité globulaire dépend de trois gènes (2). C'est évidemment peu pour modifier le sort d'un greffon, et l'on comprend que certains auteurs lui refusent toute action.

Telle est la théorie de LOEB. Elle ne laisserait pas de renforcer notre pessimisme quant aux chances de reprise durable et fonctionnelle des homogreffes, et à fortiori des hétérogreffes si elle ne comportait, comme nous le verrons dans un instant, un amendement qui autorise beaucoup d'espoirs.

---

(1) Les transplantations entre hybrides permettent de rendre encore plus fine l'analyse des différentiels d'individus.

(2) Max ARON. *Biologie animale*, p. 205.

L'individualité acquise.

Auparavant, il y a un autre aspect du problème que nous avons jusqu'ici laissé de côté et qu'il nous faut envisager rapidement. Il existe, à côté de l'individualité *génétique*, dont le fœtus et le nouveau-né portent en eux les *potentialités*, une individualité que l'on peut appeler *acquise*, post-natale, et qui dépend essentiellement des conditions de vie et du milieu extérieur. Ecoutons Carrel (1) : « Comme chaque événement s'inscrit au fond de nous-mêmes, notre personnalité humorale et tissulaire se spécifie de plus en plus à mesure que nous vieillissons. Elle s'enrichit de tout ce qui se passe dans notre monde intérieur. *Car les cellules et les humeurs, comme l'esprit, sont douées de mémoire.* Chaque maladie, chaque injection de sérum ou de vaccin, chaque invasion de notre corps par des bactéries, des virus ou des substances chimiques étrangères nous modifient de façon permanente (2). Ces événements produisent en nous des états allergiques, des états où notre réactivité est modifiée. C'est ainsi que les tissus et les humeurs acquièrent une individualité de plus en plus accusée. *Les vieillards sont beaucoup plus différents les uns des autres que les enfants.* Chaque homme est une histoire qui n'est identique à aucune autre. »

---

(1) Carrel : *L'homme cet inconnu*, p.290-91.

(2) Besredka : « Une injection de sérum marque un individu pour le reste de ses jours ». *Le choc anaphylactique*, p. 13.

En somme, aux caractères *génétiques* s'ajoutent tout au long de l'existence des caractères *occasionnels* qui varient pour chacun de nous et qui contribuent à accuser les différentiels d'individus, à donner à chacun sa personnalité humorale à laquelle se superpose sa personnalité psychologique « fondée elle aussi sur des qualités génétiques et modelée par les circonstances de son développement ».

Nous réalisons maintenant pleinement la complexité des phénomènes auxquels se sont heurtées des générations d'expérimentateurs et de chirurgiens et que les travaux de ces dix dernières années sont seuls arrivés à analyser et à mettre en lumière. C'est aussi depuis peu que l'on entrevoit la possibilité de franchir ces obstacles en utilisant :

— la greffe embryonnaire.

— la culture in vitro.

IV. LES METHODES NOUVELLES.

« Vaincre ces différences, influencer les caractères différentiels, atténuer les oppositions et les contrastes : voilà le problème central de la greffe. »

PETTINARI.

1. La greffe bréphoplastique [1].

C'est à R. M. May que revient le mérite d'avoir fait connaître cette méthode, de l'avoir mise au point et exploitée expérimentalement.

Décrivons en d'abord les bases, la technique et les résultats. Nous verrons ensuite comment ses succès peuvent se comprendre en faisant là encore appel aux lois de la génétique.

A. Les bases de la méthode.

Les cellules embryonnaires possèdent un énorme potentiel de croissance et de prolifération. Il suffit pour s'en convaincre de tirer du règne animal, aussi bien que du règne végétal, quelques exemples frappants.

(1) D'après R. M. May.

1°) Des siècles d'expériences ont prouvé aux horticulteurs qu'il n'est de greffe véritable que si le greffon est porteur de cellules embryonnaires. C'est par l'œil ou bouton ou bourgeon, formé uniquement de cellules de cet ordre que se fait la soudure entre les deux organismes. Jamais la transplantation d'organes complètement développés, de vieilles branches sans bourgeon n'a donné de résultats.

2°) Dans la série animale, le succès de l'homogreffe est étroitement lié à l'état plus ou moins embryonnaire, plus ou moins différencié de l'organisme. Les cellules des invertébrés inférieurs, tels que les vers plats, sont à l'état adulte dans un état proche de celui qu'elles avaient chez l'embryon. Elles n'ont pas d'individualité marquée. Elles sont toujours prêtes à régénérer. Chez eux, les homogreffes sont parfaitement tolérées, ne déterminent aucune réaction de défense de la part de l'hôte. Déjà chez les vertébrés inférieurs — poissons, batraciens, reptiles — l'état adulte procède d'une différenciation beaucoup plus poussée, et la transplantation d'un individu à un autre est souvent mal tolérée. Elle ne l'est plus du tout, nous l'avons vu, chez les mammifères et chez l'homme.

3°) La connaissance de ces faits devait logiquement conduire les chercheurs à s'adresser chez les vertébrés supérieurs, non plus à du tissu adulte, mais à des tissus embryonnaires ou très jeunes. L'expérience a vérifié le bien-fondé de l'hypothèse.

B. **Les résultats.**

Nous ne donnerons ici que les grandes lignes concernant les glandes endocrines, renvoyant pour plus de détails aux travaux de R. M. May et aux pages concernant la greffe brephoplastique d'hypophyse.

Voici l'essentiel :

1°) La greffe brephoplastique de tissu endocrinien est une greffe durable et fonctionnelle.

a) *Durable* : placé en un lieu approprié de l'hôte, le greffon « peu après se vascularise, se développe et se différencie comme il l'aurait fait chez l'animal auquel il a été emprunté. De plus un fait qui semble être général pour toutes les greffes bréphoplastiques est celui-ci : si le greffon peut affronter avec succès les premiers jours qui suivent son implantation, il ne semble plus après cela sujet à une réaction tardive. Il semble que ce soient *les premières heures* qui suivent l'implantation qui sont déterminantes ; si le greffon trouve à ce moment des conditions mécaniques favorables, s'il ne meurt pas, il acquiert dans les jours qui suivent sa structure et sa vascularisation définitives.

En effet, les greffons qui ont duré 18 jours à 3 semaines ont un aspect qui est en tous points semblable à celui de greffons beaucoup plus âgés (6 mois). *Tout porte à croire qu'un greffon bréphoplastique qui a persisté trois semaines n'a pas à craindre de résorption secondaire.* »

Toutes les glandes endocrines : thyroïdes et parathyroïdes, ovaires, testicules, surrénales, thymus, pancréas, enfin hypophyse ont été successivement étudiées par MAY avec un égal succès. Le pourcentage de réussite est variable avec le siège (50 à 60 pour cent).

b) *Fonctionnelle* : la preuve formelle de sa valeur physiologique de suppléance a été donnée par MAY dans sa thèse pour l'ovaire, par COLLARD et par TURNER pour le testicule (spermatogenèse active 15 mois après l'implantation), par MAY pour l'hypophyse (voir page 117).

2° La greffe bréphoplastique ne provoque de la part de l'hôte aucune réaction de défense analogue à celle des homogreffes adultes : afflux leucocytaire, envahissement progressif par des fibroblastes, réactions qui, nous le savons, sont considérées par Lœb comme un critère de l'existence d'un différentiel d'organisme.

Ainsi il apparaît nettement que l'homogreffe bréphoplastique constitue un progrès considérable. Pour la première fois, nous avons affaire à des greffes homoplastiques dont la prise complète est scientifiquement prouvée, dont le succès régulier n'est plus discuté comme l'était celui des homogreffes thyroïdiennes à la CRISTIANI par exemple, dont la valeur enfin s'affirme pour toutes les greffes endocrines.

D'où vient cette singulière aptitude des tissus embryonnaires ou très jeunes à s'intégrer sans difficulté dans un organisme homozoïque ? Pourquoi ne possèdent-ils pas de différentiel d'individus ?

C. Interprétation des faits.

1° Voici l'explication donnée par R. M. May : « Si l'on se reporte aux conditions qui suivent immédiatement l'implantation d'un greffon dans l'œil ou sous la peau, on se rend très bien compte que seuls les tissus composés de cellules embryonnaires peuvent les affronter. Uniquement des tissus dont le métabolisme est extrêmement ralenti, des *tissus dormants*, pour employer le terme des horticulteurs, peuvent, arrachés brutalement à leur vascularisation se satisfaire d'une assimilation par imbibition au début, et ne sont pas intoxiqués par les produits de leur faible désassimilation avant qu'une vascularisation néoformée puisse les emporter. Nous pouvons admettre que la fonction spécifique d'un organe composé de cellules embryonnaires, quoique positive, ne l'est que très faiblement par rapport à ce même organe chez l'adulte où ses besoins et ses déchets sont par conséquent beaucoup plus grands. »

2°) Nous pensons qu'il est permis, en faisant appel aux notions développées plus haut, à propos de l'individualité, de pousser plus loin l'analyse :

a) Les tissus embryonnaires ne portent pas encore la « marque » de tous les facteurs qui contribuent à créer ce que nous avons appelé l'individualité acquise ; leur personnalité humorale n'existe pour ainsi dire pas « Le sang du nouveau-né contient peu de substances immunisantes. »

b) Mais l'individualité génétique, dira-t-on, existe fort bien chez l'embryon et le nouveau-né et même

aux stades les plus précoces du développement; c'est elle qui détermine le différentiel d'individus. Pourquoi ne fait-elle pas sentir son action sur les tissus embryonnaires aussi bien que sur les tissus adultes? Une expérience peut, croyons-nous, fournir une explication :

Si l'on implante une ébauche organique de constitution génétique déterminée (A) dans un organisme ayant une constitution génétique différente (B), dans certains cas, l'ébauche, au lieu de former un organe du type A forme un organe du type B. C'est ainsi que chez la Drosophile, si l'on transplante (Beadle et Ephrussi) une *ébauche* d'œil de type vermillon ou de type cinabre dans une larve de type normal (aux yeux rouges), cette ébauche donnera un œil rouge et non pas vermillon ou cinabre.

Les généticiens ont en effet démontré que les gènes produisent et libèrent dans le milieu humoral des substances diffusibles capables d'agir à distance. Ces substances secrétées par le porte-greffe feraient acquérir au tissu embryonnaire du greffon des caractères génétiques identiques à ceux des tissus qui l'environnent (1).

---

(1) On sait que la différenciation des caractères sexuels parcourt ces mêmes étapes. Il existe d'abord une différenciation génétique qui détermine des sécrétions humorales correspondantes spécifiques, et ce sont ces humeurs qui provoquent la différenciation de la glande génitale dans un sens ou dans l'autre.

Mais si l'on injecte des hormones du sexe opposé avant

L'hôte se trouvant rapidement en face de cellules ayant sensiblement le même différentiel ne réagirait plus et accepterait définitivement le greffon.

Certes, nous ne voyons là qu'une hypothèse séduisante et qui cadre bien avec la théorie de Loeb, Mais la génétique prend chaque jour plus d'essor. Elle tend à devenir la « discipline centrale de la biologie », et nous ne tarderons probablement pas à être renseignés sur la valeur de ces raisonnements.

Plus important pour nous est le côté pratique de la question. Il offre chez l'homme certaines difficultés d'exécution, mais qui ne sont pas insurmontables. Nous en parlerons au chapitre de la technique de la greffe (page 71).

D. **L'hétérogreffe bréphoplastique.**

Il ne paraissait pas à priori impossible que les cellules embryonaires, grâce à leur état indifférent et à leur grande faculté d'adaptation, pussent être transplantées d'une espèce à une autre. C'eut été, évidemment, la solution la plus simple et la plus élé-

---

que le milieu humoral n'ait agi sur la différenciation de la glande, on obtient ce qu'on appelle l'inversion du sexe, qui n'est en réalité que la différenciation — sous l'influence d'un milieu hormonal expérimental — de cellules sexuelles dans une direction opposée à celle de leur déterminisme génétique.

gante. Il ne faut malheureusement pas y compter. Les récentes expériences de WATERMANN ne laissent pas de doutes sur ce point. Cet auteur a utilisé des tissus embryonnaires de lapin et de rat, ou bien des nouveaux-nés de ces deux espèces et les a greffés dans le rein de rats ou de lapins adultes, toujours suivant le mode hétéroplastique.

Dans tous les cas la réaction de l'hôte est sévère et rapide, comparable aux plus sérieuses de celles que l'on observe dans les homotransplantations entre adultes : abondante infiltration lymphocytaire et polynucléaire, capillaires nombreux et distendus autour du greffon, mais ne le pénétrant pas, envahissement progressif par les fibroblastes. Le transplant ne survit pas plus de six à huit jours et au dixième jour on n'en trouve généralement plus trace.

Aucun espoir n'est donc permis de ce côté. Une expérience mérite cependant, croyons-nous, d'être tentée l'anthropologiste hollandais BOLK a montré que les fœtus d'anthropoïdes (chimpanzé, gibbon, gorille) présentent beaucoup de caractères humains qu'ils perdent ensuite au cours du développement. Pour lui, « les principales caractéristiques humaines résulteraient de la persistance de conditions fœtales d'anthropoïdes. »

En partant de cette théorie de la « fœtalisation », n'est-il pas trop téméraire de proposer la greffe de fœtus d'anthropoïde près du terme, ou de nouveau-né, à l'homme et d'espérer sa réussite ? Utopie ? C'est possible. Projet moins hasardeux en tout cas que de vouloir maintenir la fonction de glandes si-

miesques *adultes* transplantées à l'homme en invoquant simplement une communauté d'espèce qui n'existe pas !

2. La greffe après culture in vitro.

Depuis longtemps déjà ceux qu'occupait la greffe animale étaient à la recherche d'une technique qui permit, grâce à certaines modifications chimiques ou physiques d'un tissu préalables à sa transplantation, de diminuer les réactions de l'hôte à l'égard du différentiel d'individus. Bien que mise au point depuis plus de trente ans par Harrisson, Burrows et Carrel, la culture in vitro n'a été exploitée que depuis peu dans le domaine qui nous intéresse (1).

A. Les faits.

1°) Gassul, en 1922, cultive in vitro dans du plasma homologue de la peau de grenouille et l'implante quinze jours après chez une seconde grenouille de la même espèce. La greffe prend.

2°) Rhoda Erdmann, en 1927, tente l'hétérotransplantation cutanée de crapaud à grenouille ; faite directement elle échoue ; mais si on place le fragment de peau dans un milieu de culture appro-

(1) Harvey Cushing, dès 1912, avait suggéré les avantages que l'on pouvait en attendre.

prié, contenant du plasma du récepteur en proportion croissante, on obtient au bout de 20 à 24 jours une bonne reprise du greffon. Il est donc nécessaire d'adapter pas à pas la peau aux humeurs hétérogènes avant la transplantation, et le temps nécessaire à la culture préliminaire in vitro est d'autant plus long qu'est plus éloignée la parenté entre le donneur et l'hôte. C'est ainsi que la peau doit être cultivée beaucoup plus longtemps lorsqu'on l'implante d'un crapaud à une grenouille que lorsqu'on opère de grenouille à grenouille.

3°) Expérimentant sur le chien, en 1934, Stone Owings & Gey soulignent l'intérêt de la méthode appliquée aux homogreffes de thyroïde et de parathyroïde entre adultes. Ils utilisent les chiens qu'un laboratoire peut avoir à sa disposition, c'est-à-dire qui n'ont aucun lien de parenté, qui sont même quelquefois de race ou de variété différentes. Lorsqu'ils pratiquent la greffe directement, ils n'ont que des échecs, conformément à la loi générale. S'ils mettent le greffon en culture avant de l'implanter, ils obtiennent de nombreuses reprises (1).

En 1935, ils publient leurs premiers résultats cliniques. Voici leur technique :

Le tissu est prélevé aseptiquement (2), divisé en fragments de 1 mm à 1 mm 5, de diamètre et placé dans un milieu habituel de culture de tissus. Après

(1) Nous n'avons pu malheureusement nous procurer leur travail expérimental.

(2) Les auteurs ne précisent pas si c'est au cours d'une intervention sur le corps thyroïde ou les parathyroïdes qu'ils font leurs prélèvements, ou sur un cadavre frais.

un jour ou deux d'observation, pour s'assurer que la culture est vivante et non contaminée, on la transfère dans un nouveau milieu contenant du sérum et du plasma du *récepteur*. On l'y laisse deux à quatre semaines en renouvelant le milieu aussi souvent qu'il le faut. On place alors les fragments dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'aîne ou de l'aisselle, près des gros vaisseaux.

Leurs résultats sont intéressants.

1°) Tétanie parathyréoprive, secondaire à une thyroïdectomie, rebelle à tout traitement. Greffe de parathyroïde humaine après culture in vitro. Guérison complète depuis un an et demi. Reprise du travail.

2°) Tétanie spontanée sévère et typique. Greffe de parathyroïde humaine après culture in vitro. Guérison depuis quinze mois.

3°) Tétanie post-opératoire. Greffe de parathyroïde humaine après culture in vitro. Amélioration depuis cinq mois.

4°) Myxœdème post-opératoire. Greffe de thyroïde humaine après culture in vitro. Amélioration.

Il ne faut pas s'attendre évidemment à 100% de succès et les auteurs signalent quelques échecs chez l'enfant dans les syndromes pluri-glandulaires.

B. **L'interprétation.**

Ce n'est pas à nous de discuter l'explication de ces faits. Elle se rattache à des problèmes qui nous sont beaucoup trop étrangers. Signalons simplement que

pour CHAMPY « les cellules placées en culture font en sens inverse leur ontogénèse et reviennent à l'état embryonnaire en y mettant d'autant plus de temps que leur différenciation est plus avancée ». La culture des tissus nous placerait ainsi au bout d'un certain temps, par dédifférenciation progressive, dans les mêmes conditions que la greffe brephoplastique, d'où son succès (1).

---

(1) Certains biologistes n'admettent pas un retour à l'état embryonnaire. Cette perte de la différenciation cellulaire ne s'accompagnerait pas d'un rajeunissement, mais consisterait uniquement dans la disparition des attributs fonctionnels et morphologiques de la cellule, dans une dépolarisation, le terme d'*anamorphose* (BENOÎT) paraissant plus exact que celui de retour à l'état embryonnaire.

V. LES FACTEURS EXTRINSEQUES

En dehors des questions de compatibilité cellulaire dont nous venons de parler, la greffe endocrine a de nombreuses exigences. C'est en les connaissant bien et en les respectant, en éliminant tous les cas où elles ne sont pas satisfaites que l'on mettra de son côté le plus d'atouts pour le succès.

1° L'âge.

α) Du donneur.

La greffe bréphoplastique mise à part, il est incontestable que l'âge du greffon importe à plus d'un titre. Caridroit et Régnier (1) nous apprennent que les homogreffes testiculaires ne doivent pas dépasser un an d'âge pour avoir le maximum de chances de reprise.

Par ailleurs, ces auteurs ont réussi régulièrement (2) des greffes cutanées de poussin à poussin (au stade duvet) et une seule fois — sur un grand nombre d'expériences — d'adulte à adulte. De plus,

(1) *In* Roger et Binet, p. 178, t. XI.

(2) *Revue Scientifique* n° 2, février 1940, p.118.

si l'on veut recourir à la culture in vitro, les cellules jeunes se différencient plus vite et leur aptitude à la multiplication est plus grande que les cellules adultes dont le déchet est plus considérable.

b) **Du receveur.**

Les testicules de poulets jeunes greffés sur des coqs adultes prennent bien et deviennent spermatogènes. Greffés sur des chapons âgés de 7 ans, ils se résorbent (1).

Chez l'homme les diverses tares pathologiques (syphilis, tuberculose), tous les attributs vasculaires (artériosclérose) ou humoraux (urée-cholestérine — présence de nombreuses immunisines) de la vieillesse sont un mauvais terrain pour une greffe qui, au plus vite, doit être pénétrée par des néovaisseaux et irriguée par un sang exempt, autant que possible, de toxines. C'est dire que les greffes dites de rajeunissement qui prétendaient à une *restauration fonctionnelle* d'un greffon *hétéroplastique sur un organisme usé* réunissaient vraiment toutes les conditions de l'échec.

Donneur très jeune ou jeune, receveur jeune ou adulte indemne de maladies chroniques, voilà les conditions optima.

(1) Pezard et Caridroit *in* Roger et Binet, t. XI, p. 178 et suivantes.

2° La carence hormonale du receveur.

C'est là une condition première dont l'importance affirmée par Cristiani dès 1895 est aujourd'hui bien établie : il faut pour que le porte-greffe soit en « état de réceptivité » qu'il soit privé dans une certaine mesure de la sécrétion correspondante.

Halsted, Cristiani avaient fixé à 50 % au moins le taux du déficit glandulaire nécessaire. C'est là un minimum. Cette « faim d'organe » (Courrier) crée non seulement — par des voies dont nous ne connaissons d'ailleurs rien — un état indispensable à la reprise du greffon, mais encore elle *stimule* son fonctionnement. Ici encore se vérifie l'aphorisme de notre Maître le Professeur Tournade : le trouble à compenser est l'excitant spécifique du mécanisme correcteur.

Par contre, une carence totale en hormone serait plutôt néfaste, la greffe pouvant disparaître alors rapidement, « comme dévorée par les exigences organiques » (Leriche). Ceci est surtout vrai pour les parthyroïdes. Pour l'hypophyse, il ne semble pas en être ainsi, la greffe pouvant très bien reprendre et fonctionner après hypophysectomie totale.

La contre-épreuve de ces faits est aisée à fournir : si le besoin hormonal est nul ou insuffisant, la greffe échoue. C'est ainsi que Cristiani voit les greffes s'atrophier lorsqu'il donne à ses animaux des pastilles de corps thyroïde. L'organisme refuse tout surcroît hormonal.

Il est cependant deux cas où la greffe reprend malgré l'intégrité de la glande correspondante : d'abord lorsqu'on utilise la greffe bréphoplastique qui — tout au moins pour la thyroïde et les surrénales (May) — ne paraît nullement affectée par l'existence d'une glande homologue saine. Ensuite, lorsqu'on choisit comme lieu d'implantation la chambre antérieure de l'œil (Voir p. 81 les expériences de Haterius Schweizer et Charipper sur la greffe hypophysaire).

Le surprenant potentiel d'adaptation et de développement des tissus embryonnaires dans le premier cas, les qualités idéales du site choisi dans le second, peuvent expliquer ces faits. Mais si vraiment l'organisme n'accepte pas de « sécrétion de luxe » il doit arriver un moment où l'une ou l'autre de ces glandes entre en repos et s'atrophie. Les auteurs ne nous fixent pas sur ce point.

3° **Le siège de la greffe.**

Chez l'animal, presque tous les tissus de l'organisme ont été tour à tour utilisés. Beaucoup l'ont été également chez l'homme. Le nombre considérable des expériences et des observations cliniques permet aujourd'hui de faire le point.

Et d'abord quelles qualités doit-on exiger de ce siège ?

a) La première est que l'implant brusquement privé de sa vascularisation puisse y trouver les élé-

ments nutritifs qui, par imbibition, préviendront sa nécrose en attendant que soit réalisée la « soudure » avec les vaisseaux néoformés de l'hôte.

b) La deuxième est qu'aucune compression, aucun frottement qui pourraient compromettre son libre développement ne s'exercent sur le greffon.

c) La troisième est que, tout en étant bien vascularisé, il ne doit pas saigner : le moindre caillot est un obstacle au cheminement des néovaisseaux et empêche à tous coups la reprise du greffon.

Le lieu qui réunit le mieux toutes ces conditions est sans aucun doute la chambre antérieure de l'œil. Le greffon trouve en effet dans l'humeur aqueuse un milieu nutritif excellent qui lui permet de passer la phase critique. Puis, il s'accole à l'iris — expansion antérieure de la membrane vasculaire de l'œil — qui le vascularise abondamment. May obtient par cette technique presque 100 % de succès (1).

---

(1) Collard a implanté dans la chambre antérieure de l'œil de coqs et de chats des testicules jeunes chez des impubères préalablement castrés. A la puberté, le volume du greffon augmente considérablement et peut occuper toute la chambre antérieure de l'œil.

Il est de plus parfaitement fonctionnel comme en témoignent la croissance de la crête et la présence de spermatozoïdes vivants 453 jours après l'opération.

On ne peut malheureusement songer à l'utiliser chez l'homme (1). De même, le cerveau, la rate (Payr), le parenchyme rénal, le testicule (Gardner & Hill), quoique très bons milieux d'expériences, doivent être systématiquement écartés en pratique humaine.

Restent : le tissu cellulaire sous-cutané, le muscle, l'épiploon et le péritoine, la greffe par suture vasculaire, la moëlle osseuse et la capsule fibreuse du rein.

Le chirurgien hésite trop souvent à fixer son choix pour que nous ne signalions pas les avantages et les inconvénients que chacun de ces lieux comporte.

1. Le tissu cellulaire sous-cutané.

Il présente :

— des avantages techniques (minimum de traumatisme et d'incision).

— des inconvénients mécaniques : absence d'humeur pouvant au début baigner et nourrir le greffon. Vascularisation pauvre. Réaction cicatricielle sou-

---

(1) May a bien essayé de créer dans l'organisme des lieux qui seraient des chambres antérieures artificielles. Il a successivement essayé la greffe bréphoplastique dans des phlyctènes provoquées par une solution de cantharidine, dans des boules d'œdème intra-dermiques, dans des yeux greffés sous la peau, dans des kystes hydatiques également greffés sous la peau, dans la lumière d'une veine. Toutes ces tentatives ont échoué.

vent sévère. Enfin, il est inévitablement soumis à des compressions et à des frottements. C'est avec lui que MAY a eu ses moins bons résultats, aussi l'écarte-t-il formellement.

STONE, OWING et GEY, cependant, ont utilisé chez l'animal et chez l'homme le tissu cellulaire de l'aîne et de l'aisselle pour leurs thyroïdes cultivées in vitro et s'en sont bien trouvés. Ils recommandent de placer le greffon près des gros vaisseaux.

Les greffes sous le cuir chevelu mériteraient sans doute d'être reprises. BIRCHER — cité par PASCHOUD — l'a utilisé trois fois dans des cas de crétinisme. Il put constater la réussite anatomique et microscopique de ses greffes, mais le résultat fut nul comme bien souvent chez de tels malades.

Le tissu cellulaire rétro-mammaire avait été adopté par PENDE, sans doute dans un but esthétique car nous ne lui connaissons pas de qualités spéciales. C'est en tout cas en l'utilisant pour des greffes pluriglandulaires qu'il obtint le beau succès que nous signalions au début.

2. **Le muscle.**

En plein muscle (grand droit, quadriceps) on se heurte aux inconvénients signalés plus haut. Le lieu est à rejeter.

La face postérieure de la gaîne du grand droit est déjà plus favorable car on y trouve un peu de tissu

cellulaire lâche, on peut y préparer une logette. Mais un muscle n'est jamais de bon voisinage pour un greffon.

3. La cavité de Retzius.

Elle a été utilisée avec succès par Rueder et Wolf. L'idée est bonne et doit être retenue.

4. L'épiploon.

Il a joui d'une faveur qu'il ne nous paraît pas mériter. Que se passe-t-il, en effet, lorsqu'on introduit un corps étranger aseptique dans la cavité abdominale ? (1) : 48 heures après, l'épiploon s'agglutine autour de lui, l'enkyste, l'entoure d'un exsudat séro-fibrineux contenant de *nombreux polynucléaires* issus du riche tissu lymphoïde de l'épiploon. Un peu plus tard ce magma fibrino-leucocytaire tend à s'organiser en un tissu fibreux qui l'enserre et l'étrangle.

Tout les enseignements de la physiologie et de la pathologie nous montrent que l'épiploon est à la fois un organe de défense et d'attaque grâce au pouvoir plastique de sa charpente vaso-conjonctive et à l'action phagocytaire de ses cellules conjonctives. On voit mal qu'il puisse accueillir favorablement un greffon.

---

(1) *In* Le Play et Fabre, p. 119.

5. Greffe par suture vasculaire.

Cette méthode inaugurée par Höpfner en 1903, exploitée par Carrel et Guthrie (1906), puis Carrel (1908) fit naître des espoirs démesurés. Ces auteurs transplantèrent suivant le mode auto et homoplastique des organes entiers (corps thyroïde, reins) et rétablirent aussitôt la circulation un moment compromise par une anastomose vasculaire artérielle et veineuse. Ils voyaient dans cette technique un double avantage : ils pouvaient d'abord utiliser la glande entière et éviter ainsi le traumatisme de la fragmentation. Ils espéraient ensuite, en supprimant la phase critique du début où le greffon ne peut se nourrir que par imbibition, réussir enfin la transplantation entre deux individus de la même espèce.

L'autotransplantation, comme on pouvait s'y attendre, réussit parfaitement. « L'organe greffé reprend intégralement et de façon permanente ses fonctions », écrit Carrel pour le rein (1).

Dans l'homotransplantation, l'organe se comporte d'abord de façon normale. Au bout de trois semaines, cependant, de l'albumine, puis du sang, apparaissent dans l'urine et le rein *subit une atrophie complète*. Borst a montré qu'il se produit au niveau de la suture vasculaire des thrombi qui oblitèrent progressivement la lumière et sont probablement responsables de la nécrose progressive du transplant.

---

(1) Lévy et Blalock ont réussi au cou l'autotransplantation de la surrénale du chien.

6. La moelle osseuse.

La moëlle osseuse présente des avantages certains sur tous les sites précédents. D'abord elle est constituée par un amoncellement de cellules pour la plupart encore à l'état embryonnaire, douées d'un potentiel de multiplication et de régénération intense que l'on ne trouve nulle part ailleurs dans l'organisme. Ce sont elles qui élaborent, chez le jeune, et aussi lorsqu'elles sont en activité régénératrice des substances de croissance : « cytopoïétines » de Carnot, « tréphones » de Carrel, dont l'action ne saurait être que favorable à la reprise d'un greffon.

Un liquide cellulaire assez abondant, en favorisant l'osmose nourricière du début, permettra au greffon de passer le cap dangereux des premiers jours et aux gros capillaires sinusoïdes de la moëlle osseuse d'engendrer les néovaisseaux indispensables à la survie durable du tissu greffé. Enfin, dernier avantage, le greffon protégé par l'étui osseux est à l'abri de tout traumatisme et de toute compression. Le seul inconvénient est qu'à l'âge adulte, la moëlle a cessé son rôle hématopoïétique et partant a perdu les qualités que nous lui reconnaissions plus haut. Mais il n'est pas dit que la seule trépanation du tibia, lors de la greffe, ne suffise pas à lui rendre sa capacité comme c'est le cas dans les fractures.

Malgré ces avantages, la moëlle osseuse n'a été que rarement choisie. Kocher, il y a bien longtemps, fit les premières tentatives expérimentales. Elles échouèrent, mais nous n'avons sur ses conditions

techniques aucun renseignement. Plus près de nous, en 1935, Iwao et Tsumaki trouvèrent des fragments de thyroïde transplantés en excellent état 400 jours après l'opération. Iwao et Ochiaï réussirent avec l'hypophyse (voir p. 78). May, utilisant la greffe bréphoplastique obtint de bons résultats avec la surrénale et enregistra avec la thyroïde 50 % de succès en moyenne.

Nous avons nous-mêmes fait quelques essais chez le chat. Nous rapportons plus loin les détails techniques et les précautions nécessaires (page 84).

7. La capsule du rein.

Ce siège rallie à l'heure actuelle de nombreux suffrages. D'après les relations des auteurs et le pourcentage des succès, il faudrait le classer immédiatement après la chambre antérieure de l'œil et avant la moëlle osseuse.

Turner (1939) greffe des surrénales de nouveau-né dans la capsule du rein de la mère. Durée de l'observation : jusqu'à 4 mois. Le tissu cortical prend toujours très bien, et, qui plus est, du *tissu médullaire* est retrouvé dans 68 % des cas, présentant parfois l'étendue et l'aspect histologique du tissu médullaire d'animaux du même âge. C'est là un critère si l'on songe à la labilité extrême de la médullo-surrénale. En utilisant la chambre antérieure de l'œil, Turner retrouve dans 70 % des cas du tissu médullaire au bout de 60 jours. Le résultat serait donc à peine meilleur qu'avec la capsule du rein.

Avant lui, Buyse (cité par May) réussit dans 80 pour cent des cas des greffes de moitié postérieure d'embryon. La vascularisation du transplant se fait rapidement et complètement.

May a observé un très fort pourcentage de succès avec la thyroïde, la surrénale, le pancréas, le testicule. Il expose en détails dans sa thèse les excellents résultats fonctionnels qu'il a obtenus avec l'ovaire chez des femelles castrées : réapparition des cycles ; dans les greffons présence de nombreux follicules et de corps jaunes (alors que ces derniers n'apparaissent jamais dans les greffes d'ovaires adultes).

4° La technique de la greffe endocrinienne.

Les détails de cette technique ont une grande importance. Les échecs constants de certains auteurs n'ont souvent pas d'autres causes que leur méconnaissance.

I. L'extirpation de la glande à greffer.

Doit se faire rapidement et en veillant à une asepsie rigoureuse. Il faut prendre garde de ne pas traumatiser l'organe, de ne pas le pincer.

2. Précautions à prendre entre l'extirpation et la greffe.

Cristiani a observé qu'après 10 minutes d'exposition à l'air le greffon ne pouvait plus reprendre. Donc aussitôt après l'extirpation, placer la glande dans du

sérum physiologique à 9 pour 1.000, maintenu à 37 ou 38°. Dans ces conditions de conservation, ne pas laisser s'écouler plus de 10 à 15 minutes entre l'extirpation et la greffe.

Lipschutz prétend avoir pu conserver des ovaires à la glacière pendant plusieurs jours et les avoir greffés ensuite avec succès. Mais ce qui est vrai pour l'ovaire ne l'est peut-être plus pour les autres endocrines, moins résistantes que lui, nous l'avons vu. Jusqu'à plus ample informer, la conservation à la glacière des tissus *adultes* n'est pas à souhaiter.

Pour la *greffe bréphoplastique*, le problème se pose différemment, tout au moins chez l'homme. Le point capital est de pouvoir éliminer de façon certaine toute inoculation infectieuse du malade par le greffon qui lui est implanté. Nous voulons parler avant tout de la syphilis.

Aucune précaution n'est superflue. Aussi faudra-t-il, par une enquête rapide se renseigner sur le passé obstétrical de la mère, examiner avec soin le placenta. Et même lorsque tout soupçon aura été écarté de ce côté, il sera préférable de faire pratiquer une réaction de Bordet-Wasserman dans le sang du nouveau-né. On se heurte là à une petite difficulté : trois heures en effet sont nécessaires pour exécuter cette réaction. Le tissu glandulaire peut-il sans dommages attendre ce délai ? Il semble que oui : Waterman (cité par May) a tout récemment (1939) conservé des tissus et des ébauches d'organes d'embryons de lapins de 13 à 15 jours à une température de 5° C pendant un à neuf jours, puis les a greffés

à des lapins adultes. Au bout de deux à trois jours, la reprise a lieu dans les conditions habituelles. Plus tard, il y a dégénérescence du foie, du rein, du pancréas et du tissu nerveux (1).

Dans l'état actuel de nos connaissances, la conservation à basse température des cadavres des donneurs paraît donc la solution la plus simple et la meilleure pour effectuer en toute sécurité une greffe bréphoplastique.

3. **Préparation du lit du greffon.**

a) Il est préférable de préparer à l'avance le lit du greffon et ceci pour deux raisons : d'abord, le greffon pourra être implanté aussitôt après son ablation; ensuite on aura le loisir de réaliser sans se hâter une *hémostase rigoureuse*, ce qui pour la moëlle osseuse en particulier réclame une certaine attente.

b) L'anesthésie locale est, semble-t-il, à déconseiller. La cocaïne, en effet, à n'importe quelle concentration exerce, sur le greffon une action nocive (Cristiani). Pour la moëlle osseuse cependant, cet inconvénient n'est pas à redouter puisque seuls les plans sous-cutanés seront infiltrés.

---

(1) L'épiderme, le cartilage, les os et quelquefois les poumons et l'intestin survivent jusqu'à 8 jours puis reprennent dans les greffes.

4. Quelle taille doit-on donner au greffon ?

La greffe de l'organe entier doit être abandonnée. La capsule propre qui entoure toute glande endocrine est un obstacle aux échanges osmotiques qui assurent la vie du greffon pendant les premières heures. Elle gêne ou empêche même, selon son épaisseur, la pénétration des néo-vaisseaux et la nécrose est à peu près fatale.

La méthode de l'ensemencement (parcelles très petites et nombreuses) présente des avantages au point de vue nutrition, mais ne donne pas de bons résultats en pratique, car ces fragments n'offrent qu'une très faible résistance à la réaction de défense de l'organisme.

Le mieux semble donc d'obtenir par division de la glande, avec un rasoir très fin, des fragments de 3 à 4 mm. de côté. Ils seront placés dans la loge qui leur a été préparée, sans assurer leur fixité par un point de suture.

La greffe hypophysaire expérimentale

LA GREFFE
DU LOBE ANTERIEUR D'HYPOPHYSE

Au début du siècle, alors que sous l'impulsion de Cristiani et de Kocher, les greffes thyroparathyroïdiennes retenaient l'attention du monde médical, l'hypophyse, encore entourée de mystère, ne suscitait que bien peu d'intérêt. En 1909, cependant, paraissaient en Autriche et en Amérique les trois premières études expérimentales de greffes hypophysaires, toutes trois bien décevantes.

1° — Clairmont et Ehrlich prélevant l'hypophyse d'un jeune animal — rat, cobaye, lapin ou chien — la greffèrent, entière, sans l'avoir divisée, dans la rate d'un adulte de la même espèce. L'examen microscopique des pièces, quatre à soixante trois jours après, montra que la transplantation avait échoué dans les vingt cas où elle avait été tentée.

2° — Von Saar fit également des homotransplantations, mais sous le péritoine de la paroi abdominale de cobaye. Toutes les greffes étaient entièrement résorbées au bout de trois mois.

3° — Harvey Cushing, enfin, pour la première fois, songe à enlever au préalable l'hypophyse. Il

opère chez des chiens et leur greffe ausitôt, dans la musculature, la moëlle osseuse ou le cerveau, la glande qui vient d'être extraite.

Dans quelques cas seulement, les animaux greffés survécurent plus longtemps (18 à 26 jours) que le témoin simplement hypophysectomisé. A l'examen, les greffes montraient des traces d'activité du lobe antérieur dans les zones périphériques seulement.

Ces expériences, on le conçoit, n'engagèrent pas les chercheurs à poursuivre dans cette voie, et pendant plus de vingt ans, c'est le silence complet.

La question n'est remise sur le chantier qu'aux environs de 1934. L'histophysiologie de l'hypophyse est alors en plein essor, et c'est assez souvent, moins pour étudier la greffe en elle-même que pour exploiter une technique pleine d'enseignements dans la recherche des corrélations endocriniennes, en particulier hypophyso-gonadales que la greffe hypophysaire est utilisée sur une assez vaste échelle.

Cette pause de 20 années a d'ailleurs puissamment servi les études qui allaient venir ; les découvertes qui l'ont jalonnée ont préparé le terrain. Le problème put être abordé avec des connaissances plus solides, des lois qui règlent le comportement biologique des greffons. On mit en œuvre des moyens nouveaux : sièges plus propices, culture in vitro, greffes embryonnaires.

Aussi le travail, comme nous allons le voir, a-t-il été fécond. Et lorsqu'on mesure le chemin parcouru en dix ans, il est permis d'avoir confiance.

A. **L'autogreffe.**

Son étude ne nous arrêtera que peu. D'abord les travaux à son sujet sont rares, et contrairement à ce qu'on pourrait croire, les résultats sont plutôt moins bons qu'avec les homogreffes. Ensuite, elle ne présente pour nous aucun intérêt pratique.

Cutuly, le premier, fait des auto-transplants dans la chambre antérieure de l'œil. Cent cinquante jours après l'opération, l'examen montre une stimulation modérée ou bonne des tubes séminipares, mais pauvres de cellules interstitielles. Cependant, un mâle opéré depuis deux cents jours féconda une femelle qui mit bat six petits. L'effet resta léger ou nul sur la croissance, nul sur la thyroïde et les surrénales. Histologiquement les transplants oculaires étaient bien vascularisés, composés surtout de cellules chromophobes et de quelques cellules éosinophiles.

Westmann et Jacobsohn, comparant sur le même animal, le devenir d'auto et d'homogreffes (1), trouvèrent celles-ci mieux conservées et mieux adaptées que celles-là. Greep par contre apporta des résultats fonctionnels excellents en utilisant indifféremment l'auto ou l'homogreffe. Nous en ferons donc état en étudiant ces dernières.

---

(1) Après hypophysectomie chez une rate adulte, ces auteurs greffent dans l'œil la glande qui vient d'être enlevée, et dans l'autre deux ou trois hypophyses d'animaux âgés de 8 à 18 jours.

B. **L'homogreffe.**

Il s'agit en réalité presque toujours dans les travaux que nous avons pu consulter, de syngénésiogreffes. Ce n'est pas par commodité — interventions sur un même élevage ou une même portée — comme on pourrait le croire que les auteurs ont adopté cette manière de faire, mais par nécessité. Les greffes entre animaux de parenté éloignée n'ayant, comme nous l'avons vu, que bien peu de chances de reprendre d'une façon durable. Bien plus, ils ne choisissent pas leurs animaux au hasard dans une même souche mais ils s'adressent à des lignées hautement sélectionnées (highly inbred strains — HILL et GARDNER).

Dans un travail spécial consacré à la « génétique des greffes pituitaires et ovariennes », STRONG et LEONELL ont d'ailleurs montré (1) que la transplantation intratesticulaire ne réussit pleinement que s'il existe entre donneur et hôte « un complexe génétique dominant et déterminé ». Tout ceci vient à l'appui de ce que nous disions dans la première partie de notre travail.

Il est pourtant, semble-t-il, une exception à cette règle. Ceux qui ont utilisé comme siège de leurs greffes la chambre antérieure de l'œil n'ont pas pris cette précaution ou tout au moins n'en parlent pas. Omission ? Ou plutôt choix d'un siège particulièrement

(1) Nous n'avons pu nous procurer qu'un très bref résumé.

propice et qui n'exige pas entre donneur et hôte une communauté génétique aussi stricte. Ce détail méritait d'être signalé. Venons en aux faits.

Nous les groupons sous les deux signes de la reprise histologique et de la capacité fonctionnelle du greffon.

1. REPRISE HISTOLOGIQUE ET STRUCTURE DE L'HYPOPHYSE GREFFEE.

Haterius, Schweizer et Charipper ont les premiers, à notre connaissance, apporté en 1935 la preuve histologique de la survie et de la persistance des greffes homoplastiques. Opérant sur le lapin et le cobaye, sans hypophysectomie préalable, ils implantent une moitié d'hypophyse dans chaque œil. A l'examen des fragments, seize jours à quatre mois après, les cellules du lobe antérieur conservent dans tous les cas une morphologie, une topographie et des réactions tinctoriales normales. De nombreuses figures de mitoses attestent leur vitalité. A la périphérie existe une légère réaction lymphocytaire, mais elle ne pénètre pas le transplant et disparaît peu à peu. Chose curieuse, l'hypophyse, baignée par l'humeur aqueuse, s'est nourrie uniquement par imbibition et n'a pas eu recours, comme cela se voit d'habitude, à la riche vascularisation de l'iris.

Deux ans plus tard (1937), dans le but de compléter cette étude et singulièrement celle des possibi-

lités fonctionnelles et celle de l'activité du tissu greffé, ces mêmes auteurs pratiquent encore des homogreffes dans la chambre antérieure de l'œil et sous la conjonctive, mais cette fois, chez l'animal (cobaye) *hypophysectomisé*.

Le résultat histologique (nous parlerons plus loin de la capacité fonctionnelle) est ici encore très bon. Dans tous les implants prélevés de un à quatre-vingt-treize jours après l'hypophysectomie et la greffe — qui sont contemporaines — les cellules étaient groupées en ilôts entourés de capillaires sinusoïdes bien définis, les mitoses nombreuses dans tous les champs. Au triple Mallory, on pouvait noter, une nette prédominance des cellules basophiles, quelques éosinophiles, et dispersées parmi les basophiles un certain nombre de cellules chromophobes. Dans l'ensemble, le tissu glandulaire était un peu plus compact que normalement.

Gardner et Hill (1935) placent dans le testicule de souris âgée de 22 à 50 jours, des hypophyses de souris mâle et femelle de même portée. Sur douze greffes, dix réussissent, deux testicules se nécrosent.

Le lobe antérieur, trois mois après, était dans tous les cas très bien vascularisé ; la disposition et la structure de ses cellules normales, le rapport entre les différents types cellulaires respecté, mais il n'existait pas de mitose, comme si l'hypophysectomie préalable — qui fait ici défaut — créait dans les tissus, autre que la chambre antérieure de l'œil, les conditions nécessaires à la division cellulaire.

Le lobe intermédiaire persistait dans la plupart des greffes mais pas aussi régulièrement que le lobe antérieur (1).

En somme, les résultats sont nets, la cause paraît entendue : les homogreffes — et plus particulièrement les syngénésiogreffes — faites dans un site favorable s'adaptent à leur nouvel hôte et à l'hétérotopie qui chez lui leur est imposée.

Nous n'avons relevé dans la littérature qu'une note un peu moins optimiste. C'est celle de Th. Martins. L'hypophyse, dans ses expériences, n'a pas conservé son aspect normal. Et si la différenciation cellulaire est encore perceptible au bout de trois mois, l'affinité pour les colorants est moins intense, les cellules sont plus petites et avec tendance à la pycnose. Souvent lorsque la greffe a été faite dans le rein, il trouve de grands kystes à l'intérieur du greffon.

Mais ces expériences ne portent que sur un petit nombre de cas, dont quatre seulement, concernant des animaux en état de « réceptivité à la greffe », c'est-à-dire hypophysectomisés.

---

(1) Le résultat était meilleur lorsque les hypophyses implantées provenaient d'animaux immatures.

Expérimentation personnelle.

La greffe hypophysaire intra-médullaire.

Nous avons tenté de notre côté quelques expériences. Notre but était de vérifier la reprise histologique et fonctionnelle des homogreffes d'animaux jeunes sur animaux adultes en expérimentant sur le chat, seul animal dont nous pouvions, à l'heure actuelle disposer. Nous nous proposions, après hypophysectomie, de greffer dans le même temps, ou quelques jours après, l'hypophyse d'une jeune chat de moins d'un mois dans la moëlle osseuse tibiale et de suivre par l'étude de la courbe du poids, par des biopsies testiculaires en série chez le mâle, des biopsies des cornes utérines ou des ovaires chez la femelle, dans quelle mesure s'exerce le rôle de suppléance de la greffe.

La moëlle osseuse n'avait été que rarement utilisée pour la thyroïde (Kocher-May), mais jamais pour l'hypophyse (1).

Or, elle a chez le chat — comme d'ailleurs chez les rongeurs — le privilège de rester en activité très longtemps. Même à l'âge adulte, c'est encore une moëlle rouge. Nous retrouvions là le même avantage que chèz l'enfant où notre maître, M. le Professeur Lombard avait fait ses premières greffes.

---

(1) Nous n'avions pas connaissance alors du travail de Iwao et Ochiaï.

Nous n'avons rempli que bien imparfaitement notre programme. Malgré des suites opératoires immédiates très simples, nos animaux n'ont pas survécu plus de dix-sept jours à l'hypophysectomie. Nous pensons en trouver la raison dans les protocoles de Houssay: cet auteur insiste en effet beaucoup sur les soins post-opératoires. Il conseille de maintenir dans la pièce une température de 22° et d'alimenter les animaux avec de la viande, ou mieux du jus de viande, avec du lait ou mieux de la crème... Nous n'avons pu dans les circonstances actuelles réaliser ces conditions.

Cependant, n'ayant trouvé nulle part une technique exacte d'hypophysectomie chez le chat, nous croyons intéressant de combler cette lacune en publiant celle que nous avons mise au point. Nous apportons aussi le résultat histologique favorable d'un de nos greffons examiné au bout de quatorze jours.

Technique de l'hypophysectomie par voie bucco-pharyngée chez le chat

α) Anesthésie.

Les anesthésies à l'éther administrées au masque ou avec un simple tampon ne peuvent être ici utilisées. La sonde trachéale, reliée à un flacon à double tubulure et à une soufflerie ne nous a également donné que de mauvais résultats. On est d'abord gêné par la sonde qui traverse la cavité buccale :

l'animal dort mal, et si l'on force la dose il entre très vite en syncope. La marge de sécurité est très étroite.

Nous nous sommes donc tournés vers les anesthésiques injectables. Avec le somnifère, introduit par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, nous n'avons eu que des déboires. L'anesthésie est longue à venir, insuffisante, et là encore la dose toxique est très proche de la dose anesthésique.

Nous avons obtenu, par contre, d'excellents résultats avec l'Evipan sodique en injectant 50 mmgs par kg en deux minutes dans la veine saphène interne. L'animal s'endort dès la première minute sans présenter aucun phénomène d'excitation, la respiration est profonde et régulière, la résolution musculaire complète. La dose indiquée procure une aneshtésie de 30 minutes environ, ce qui est largement suffisant.

Nous avons, dans un cas, associé la morphine (1 cm^3 1/2) et utilisé seulement 35 mmgrs/kg. avec un très bon résultat.

b) Technique opératoire.

L'animal est allongé sur le dos, la tête légèrement surélevée. Un ouvre-bouche, du modèle ordinaire maintient fortement écartés les deux maxillaires et offre largement à la vue la voûte palatine et le voile membraneux. Une incision médiane, antéro-postérieure, est pratiquée sur le voile, depuis son insertion sur le bord postérieur du palais osseux jusqu'à la

luette qui est respectée. La tranche de section saigne peu. Un écarteur autostatique est placé entre les deux lèvres de la boutonnière ainsi créée. Au-dessous apparaît la voûte du pharynx. Sa muqueuse est désinfectée puis incisée exactement sur la ligne médiane, depuis l'insertion basi-crânienne de la paroi pharyngée en arrière, jusqu'à deux centimètres en avant. A la rugine, on la refoule de chaque côté avec le périoste et l'on aperçoit alors nettement la suture transversale qui unit le basi-occipital au basi-sphénoïde. A trois millimètres en arrière, une petite fossette de la dimension d'une petite tête d'épingle, un peu allongée sagittalement (1), marque notre repère de trépanation (fig. 1 et 2). Repère excellent dont la valeur s'est toujours trouvée vérifiée.

Nous nous servons d'un trépan constitué par un tube de 7 mm. de diamètre, terminé par une couronne dentée (fig. 3). L'axe de ce tube est occupé par une tige pointue à son extrémité, et qu'un pas de vis permet de faire avancer ou reculer à volonté. La pointe est fixée dans la fossette. Le trépan peut ainsi mordre sur l'os sans déraper et rester exactement centré sur le repère. Au fur et à mesure que la trépanation progresse, la pointe est graduellement retirée. L'épaisseur de la base du crâne du chat est à ce niveau de 4 mm. environ. Lorsque la rondelle osseuse a été complètement isolée, on la mobilise puis on l'extirpe facilement avec un crochet de dentiste ; on la met de côté dans une compresse stérile.

(1) Homologue de la fossette pharyngée de l'homme.

Fig. 1. — *Base du crâne de chat.*

Fig. 2. — Région pharyngée de la base du crâne.

a) *fossette pharyngée, repère de trépanation ;*

b) *crochet de l'aile trerygoïdienne interne qui se trouve à l'aplomb de la fossette.*

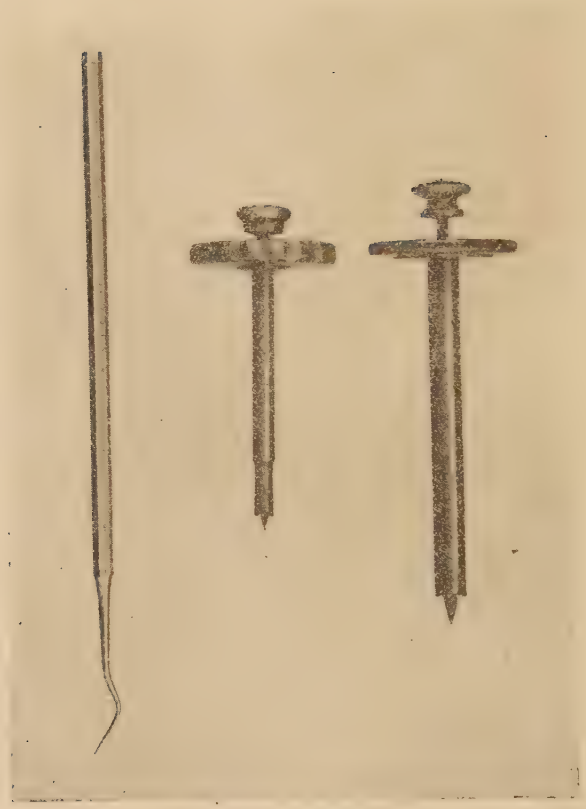

Fig. 3. — De gauche à droite : crochet à dure-mère, trépan pour hypophysectomie chez le jeune chat (diamètre 4 mm), trépan pour hypophysectomie chez l'adulte (diamètre 7 mm.).

Aussitôt, la tranche osseuse saigne abondamment, peut-être aussi le plexus veineux du plancher de la selle turcique. Généralement un tamponnement serré d'une dizaine de minutes, ou la mise en place d'un fragment de muscle, suffisent à arrêter l'hémorragie (1).

Dès qu'elle a cessé, on aperçoit très bien l'hypophyse, blanc-rosée, tapissée par un fin voile duremérien; celui-ci est attiré par un crochet à dure-mère et sectionné avec des ciseaux droits, longs et fins. Aussitôt l'hypophyse fait hernie. Avec une petite pipette reliée à une trompe à eau, on la libère des quelques adhérences qui l'entourent. Si le vide est suffisamment puissant, l'aspiration suffit à détacher la glande. Sinon, une pince courbe d'ophtalmologiste est glissée sous elle et l'extériorise après avoir écrasé la tige pituitaire. Nous déconseillons l'usage de la curette, aveugle et traumatisante (2).

---

(1) Mais parfois l'hémorragie continue, tenace, même après vingt à trente minutes d'attente. Il ne faut pas insister, nous avons ainsi perdu un animal. Le mieux est alors de réadapter la pastille osseuse — qui assure aussitôt l'hémostase et de remettre au lendemain ou au surlendemain l'hypophysectomie elle-même.

On pourrait peut-être, en soulevant sous des fils le tronc brachio-céphalique droit, la carotide primitive et la sous-clavière gauche juste le temps nécessaire à l'extirpation de la glande (2 à 3 minutes) opérer complètement à blanc.

(2) Signalons que parfois le lobe postérieur vient tout de suite et facilement. On le reconnaît à sa teinte blanc nacrée et à ses dimensions (tête d'épingle en verre). Il ne faut pas croire l'hypophysectomie terminée.

Ceci fait, la rondelle osseuse est replacée dans l'orifice de trépanation et scellée à ses bords avec du plâtre de dentiste. La muqueuse pharyngée est rabattue par-dessous, sans suture. Le voile du palais est reconstitué par quatre ou cinq points très rapprochés au fil de lin.

Aussitôt après l'intervention, l'animal présente parfois quelques convulsions généralisées — sans doute dues à une légère hémorragie méningée — qui cessent au bout de 20 à 30 minutes. Le réveil a lieu deux à trois heures après, et au bout de six à sept heures, l'animal commence à aller et venir. Les jours suivants, il reste plus ou moins somnolent et volontiers immobile, se nourrit peu.

La greffe est pratiquée, soit dans la même séance, soit deux ou trois jours après. Nous l'avons toujours pratiquée dans la moëlle osseuse de la métaphyse tibiale supérieure.

La technique est simple. Insistons seulement sur le fait que la moëlle osseuse saigne énormément et qu'il faut savoir attendre parfois très longtemps pour obtenir par le tamponnement une hémostase rigoureuse. Là aussi il y aurait peut-être intérêt à agir en deux temps, à vingt-quatre heures d'intervalle. Chaque fois que nous avons placé l'hypophyse dans une cavité qui suintait encore, elle s'est résorbée.

c) Résultats.

Sur quatre expériences nous n'avons obtenu qu'un seul résultat favorable. Dans deux cas, le siège de la greffe a suppuré. Dans un cas, l'hypophyse qui avait été placée dans la cavité diaphysaire alors que la moëlle saignait encore un peu, n'a pas été retrouvée lors des coupes en série.

Dans le cas où l'hypophyse de jeune chat divisée en deux fragments a été placée dans une cavité médullaire rigoureusement exsangue (après tamponnement de 20 minutes environ), le résultat *histologique* 14 jours après, sans qu'il se produisit la moindre suppuration, fut le suivant :

« Dans la région médullaire existe une hématopoïèse abondante, et, enveloppé de tissu conjonctif jeune comme par une métaplasie conjonctive de la moelle, le fragment d'hypophyse antérieure se détache nettement. Sa structure histologique est normale. On ne note aucun signe de dégénérescence. On reconnaît les cellules glandulaires avec leur noyau nettement arrondi, non pycnotique. Des capillaires sinusoïdes nombreux sillonnent les travées intercellulaires. Au fort grossissement, on identifie les cellules chromophobes à leur teinte pâle et à la taille de leur cytoplasme, et les cellules *chromophiles* volumineuses avec des granulations.

« Bien qu'il ne s'agisse pas d'une technique de coloration spécifique, on croit pouvoir affirmer qu'il s'agit de cellules basophiles.

« En bordure du greffon, on trouve des cellules hypophysaires dispersées dans un conjonctif lâche. Aucune infiltration leucocytaire n'est décelable à la périphérie ou à l'intérieur du greffon. » (1)

Fig. 4. — Homogreffe hypophysaire intra-médullaire chez le chat, 14 jours après l'intervention. Faible grossissement 90 d.

---

(1) Nous remercions tout particulièrement M. le Professeur Benoît et M. le Professeur Agrégé Kehl qui ont bien voulu interpréter nos coupes et se charger de la réalisation des microphotographies.

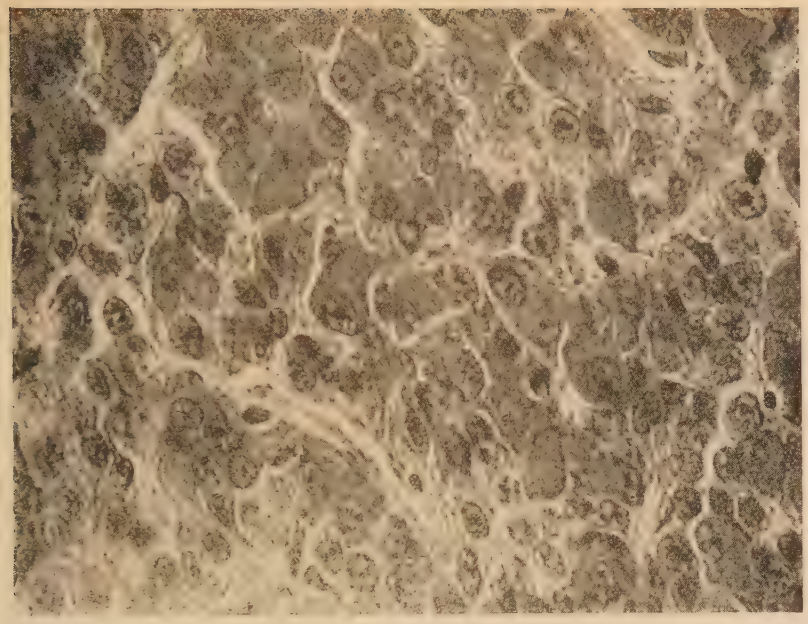

Fig. 5. — Même coupe que fig. 4. Fort grossissement. 650 d.

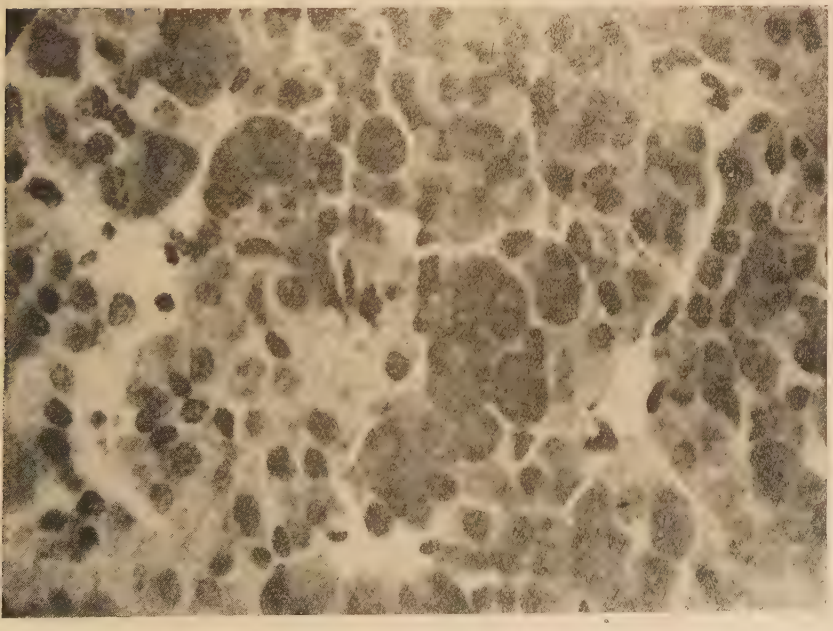

Fig. 6. — Coupe d'hypophyse normale de chat.
Fort grossissement 650 d.

En somme, au bout de 14 jours, une homogreffe hypophysaire, faite dans la diaphyse tibiale d'un chat hypophysectomisé au préalable, *présente tous les signes histologiques d'un fonctionnement glandulaire normal.*

Nous ne nous cachons pas l'imperfection de nos résultats, et nous espérons pouvoir — s'il nous est permis un jour d'expérimenter dans de meilleures conditions, — préciser la valeur fonctionnelle de ces greffes et leur temps de survie.

Nous avons pu, au cours de la rédaction de cette thèse, nous procurer le travail de Iwao et Ochiaï qui aboutit aux mêmes conclusions que nous. Opérant sur le lapin — mais sans hypophysectomie préalable, — ces auteurs pratiquent une homotransplantation hypophysaire dans la diaphyse fémorale. Quatre semaines après, les coupes montrent un tissu glandulaire en tous points semblable à celui d'une hypophyse normale : mince capsule conjonctive périphérique, aucune trace d'infiltration de cellules lymphoïdes (fig. 7). Ces expériences nous confirment que la moelle osseuse constitue un site particulièrement favorable : comme la chambre antérieure de l'œil (Haterius, Schweizer et Charipper, 1935), la moelle osseuse n'exige donc pas la carence hormonale du receveur pour permettre au greffon qui lui est confié de reprendre.

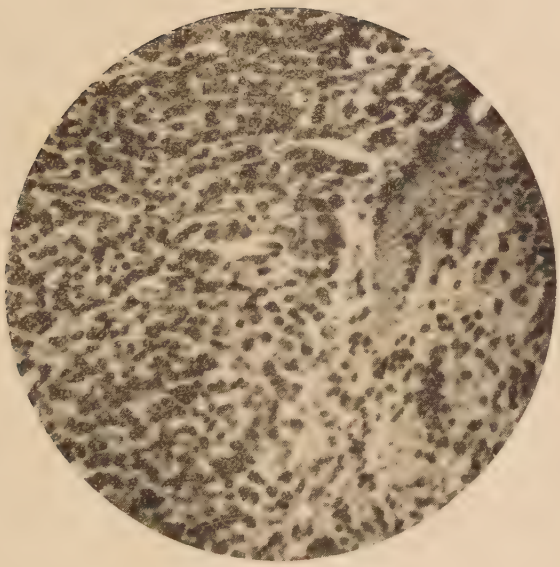

Fig. 7. — Homogreffe d'hypophyse intra-médullaire chez le lapin, 4 semaines après l'implantation (Iwao & Ochiai).

2. POSSIBILITES FONCTIONNELLES DE L'HOMOGREFFE.

a) Il est tout d'abord une distinction capitale à établir entre les greffes sur animal hypophysectomisé d'une part, où l'on se propose d'obtenir des effets de *substitution*, si possible définitifs, et les greffes sur animal intact d'autre part, où l'on recherche avant tout un effet de *stimulation* — sur des animaux infantiles, — ou de *réactivation* — sur des organismes séniles. Nous envisagerons dans deux chapitres distincts ces deux éventualités.

b) Pour juger de l'activité d'une greffe hypophysaire, les critères ne manquent pas, mais il s'agit de choisir les plus faciles à observer et les plus sûrs.

Pour le lobe antérieur, ce sont :

— l'étude de la courbe de croissance, pour les animaux immatures, de la courbe de poids pour les adultes ;

— l'état histologique et fonctionnel des glandes vassales, c'est-à-dire de toutes les glandes endocrines, et parmi celles-ci la première place revient aux gonades, car il est aisé de vérifier leur activité *in vivo* et elles sont très sensibles aux fluctuations hormonales d'origine hypophysaire.

I. **La greffe peut-elle remplacer l'hypophyse absente ?**

Dans les expériences que nous allons relater, l'hypophysectomie a été pratiquée, soit le jour même de la greffe, soit quelque temps au préalable. Seuls sont tenus pour valables les cas où l'absence de tout reliquat hypophysaire a été vérifiée à l'autopsie.

Action sur la croissance.

Dans les expériences de Schweizer, Charriper et Haterius, bien que les auteurs ne donnent pas de précisions pondérales, le résultat paraît bon. « The animals remained in excellent condition, gained in weight and were apparently in perfect health at the time of sacrifice. »

Dans celles de Greep et de Martins, la croissance, tout en étant appréciable, n'atteint pas celle du témoin. Les courbes s'élèvent moins rapidement et restent plus plates.

Action sur les glandes sexuelles.

a) *Sur l'appareil génital femelle.*

Greep, en 1936, apporte des résultats remarquables et qui méritent l'exposé : des rats des deux sexes, âgés de 28 jours, sont hypophysectomisés et reçoivent *aussitôt*, dans leur selle turcique, qui vient d'être vidée, soit leurs propres hypophyses, soit celles de rats du même âge ou un peu plus âgés de l'un

et l'autre sexe. Qu'il s'agisse d'auto ou d'homogreffes, de donneurs mâle ou femelle, l'évolution est la même : les frottis vaginaux et l'examen des ovaires établissent le maintien de phénomènes d'œstrus cycliques et typiques. L'ovulation était spontanée et les corps jaunes normaux. Enfin, 13 femelles — dont 8 portant des hypophyses mâles, — *menèrent jusqu'à terme une grossesse, élevèrent et nourrirent leurs petits.*

On ne saurait concevoir succès plus complet. Ces faits ne sont pourtant pas à l'abri de toute critique. Un observateur exigeant pourrait objecter que l'hypophysectomie a pu ne pas être totale et qu'un fragment, suffisamment important, laissé *in situ*, a assuré à lui seul les fonctions auxquelles préside d'habitude la glande tout entière. Il est bon de savoir à ce sujet que P.-E. Smith a fixé expérimentalement aux environs de 30 % le « minimum efficace » du lobe antérieur; entre 30 et 10%, les ovaires commencent à s'atrophier, contiennent beaucoup moins de follicules et pas de corps jaune. Au-dessous de 10 %, ils dégénèrent complètement.

Il paraît donc bien improbable que Greep, sur 27 expériences, n'ait jamais enlevé plus des deux tiers du lobe antérieur, et l'on peut, croyons-nous, conserver à ses résultats la valeur qu'il leur accorde: *action vicariante totale de l'homogreffe hypophysaire que l'on pourrait appeler homotopique.*

Une suppléance aussi parfaite doit plutôt s'expliquer, selon nous, par le rétablissement possible des connexions nerveuses d'une hypophyse placée dans

son site habituel. Elle se trouve là au contact immédiat du tuber et de l'hypothalamus, et il n'est pas interdit de penser que les fibres venues des noyaux supra-optiques, paraventriculaires et tubériens ne retrouvent leur chemin jusqu'aux cellules du lobe antérieur. La tige pituitaire n'est autre chose qu'un nerf parasympathique. Pourquoi la jonction neuro-glandulaire ne se ferait-elle pas, comme se fait lors de la section d'un nerf périphérique la jonction neuromusculaire ?

Soumise à nouveau aux ordres des centres, l'hypophyse retrouverait cette activité cyclique sans laquelle l'ovaire ne peut qu'incomplètement remplir son rôle. Nous en avons la preuve dans le fait que les auteurs qui ont greffé l'hypophyse ailleurs que dans la selle turcique, n'ont jamais obtenu de l'ovaire qu'une réponse partielle (1) (greffe bréphoplastique mise à part comme nous le verrons tout à l'heure).

Schweizer, Charipper et Haterius enlèvent l'hypophyse à des cobayes femelles de 400 grs, et *dans le même temps* placent un demi-lobe antérieur d'une autre femelle dans chaque œil. L'observation dure de 1 à 3 mois.

---

(1) Nous ne faisons pas état des expériences de Th. Martins qui, opérant sur quatre rates seulement, a obtenu des résultats contradictoires. L'hypophysectomie précède de 4 à 10 jours une homogreffe intrarénale. Dans une cas, il observe 4 cycles en 47 jours. Dans les trois autres, l'animal reste en diœstrus. Dans les ovaires, il trouve quelques follicules en croissance, mais aucun complètement développé.

Chez les animaux sacrifiés entre le 21^{e} et le 34^{e} jour après l'opération, on note des corps jaunes en voie de dégénérescence et des follicules de taille moyenne dont la cavité est, pour certains déjà, bien individualisée, pour d'autres en voie de formation. L'utérus reste involué.

Après le 52^{e} jour, il en va tout autrement : les ovaires sont gros, contiennent de nombreux et larges follicules tout à fait caractérisés. Les thèques externe et interne sont nettes et la seconde parsemée de figures mitotiques. Le cortex présente de nombreux follicules primordiaux bien conservés. Mais, fait important, ces follicules n'arrivent jamais à maturité. *Il n'y a pas d'ovulation, et partant pas de corps jaune.*

L'utérus montre des modifications remarquables : hypertrophie considérable, portant à la fois sur le muscle et la muqueuse dont les glandes sont bien développées et même ramifiées, et offrent au niveau du col de nombreuses mitoses. Les glandes mammaires elles-mêmes ont des tubes élargis, bordés de cellules épithéliales hautes, à noyaux souvent mitotiques ; les mamelons sont plus gros, quelquefois turgides.

Il est évident que tous ces phénomènes sont la marque d'une stimulation folliculaire intense et exclusive qui se trouve d'autre part confirmée par l'état d'œstrus constant enregistré chez les animaux observés le plus longtemps (83 à 93 jours).

L'absence de maturation folliculaire, d'ovulation, de corps jaune et d'activité cyclique de l'ovaire prou-

vent aussi clairement que l'hormone lutéinisante, généralement tenue pour responsable de tous ces phénomènes, n'est plus sécrétée, ou ne l'est pas suffisamment, par le lobe antérieur transplanté. *Celui-ci ne remplit plus, vis-à-vis de l'ovaire, que la moitié de ses devoirs.* Reste à savoir pourquoi.

Tout s'explique vraisemblablement par la perte des connexions nerveuses normales de l'hypophyse, par la section des fibres qui conduisent jusqu'à elle, les incitations venues des noyaux hypothalamiques et qui transitent la tige pituitaire. Deux ordres de faits plaident en faveur de cette opinion :

— les expériences de Richter, qui supprime la sécrétion lutéinisante en sectionnant simplement le pédicule hypophysaire ;

— les greffes de Greep dans la selle turcique, qui permettent sans doute à la jonction hypothalamo-hypophysaire de se rétablir.

On trouve dans les expériences de Hohlweg et Junkmann, de Martins, de Desclins et Grégoire, une autre conséquence de ce défaut de liaison neuro-glandulaire. En aucun cas, une hypophyse transplantée chez un animal castré n'a acquis les caractéristiques cellulaires qui apparaissent toujours sur l'hypophyse *in situ* en pareille circonstance. Inversement, une hypophyse de castré transplantée ne les conserve pas.

Conclusions.

a) *L'hypophyse perd par la transplantation une partie de son autorité sur l'appareil génital femelle, elle mène à bonne fin le premier acte de son rôle (folliculinisant) mais elle s'avère incapable de jouer le second (lutéinisant); de plus, elle ne réagit plus aux fluctuations des hormones génitales.*

b) *L'action de la greffe met un certain temps à s'établir (expériences de* Schweizer, Charipper *et* Haterius*).*

c) *Les expériences manquent encore qui devraient nous apprendre dans quelle mesure la greffe est susceptible de restaurer l'activité d'un ovaire soustrait depuis un certain temps par hypophysectomie préalable, aux incitations gonadostimulantes. Ce seraient peut-être les plus intéressantes pour le clinicien. Nous verrons qu'elles ont été réalisées avec succès par la greffe bréphoplastique.* *(Voir page 117.)*

b) *Sur l'appareil génital mâle.*

Les résultats sont ici plus complets et parfaitement concordants.

Faite un peu avant l'hypophysectomie ou en même temps qu'elle, la greffe hypophysaire maintient l'intégrité des testicules; faite quelque temps après, lorsque ces derniers ont commencé à régresser, elle s'avère capable de restaurer leur activité.

1° *Maintien de l'intégrité.* — Greep fait chez le rat une homogreffe intra-testiculaire, et 23 jours après enlève l'hypophyse autochtone. Quatre mois plus tard, à l'autopsie, les testicules sont de taille et de consistance normales. Les tubes séminifères sont intacts, simplement un peu réduits de calibre, 190 μ au lieu de 200 μ, alors que les tubes d'une souris hypophysectomisée et non greffée mesurent de 95 à 120 μ. Les tubes épididymaires contiennent de nombreux spermatozoïdes alors que chez les témoins la spermatogenèse n'est jamais menée plus loin que le stade spermatogonie. Enfin, la quantité et la structure du tissu interstitiel sont normales. Des vésicules séminales intactes, contenant une grande sécrétion, attestent la réalité d'une sécrétion diastématique.

Si la greffe est faite dans l'œil, le jour même de l'hypophysectomie, le résultat est aussi bon (Schweizer, Charipper, Kleinberg sur le cobaye). Cinq mois après, l'éjaculation électrique montre des spermatozoïdes mobiles. On retrouve dans les tubuli tous les stades de la spermatogenèse et l'épididyme est plein de sperme. L'activité androgénique est affirmée par l'existence de testicules fermes et bien descendus dans les bourses, de spicules cornés de taille normale, de vésicules séminales distendues et à épithélium intact, enfin de tisu interstitiel qui, tout en n'étant pas aussi abondant que celui des témoins, est composé de cellules tout à fait saines.

2° *Restauration de l'activité.* — 43 jours après l'hypophysectomie, une souris reçoit dans le testicule droit l'hypophyse d'une sœur (Hill et Gard-

NER). Quatre mois et demi après, les tubuli contiennent de nombreux spermatozoïdes; les vésicules séminales sont sensiblement normales.

Cette expérience mériterait, à vrai dire, d'être reprise sur une plus vaste échelle et en suivant les progrès de la régénération testiculaire par des biopsies en série.

En résumé, chez le mâle, la greffe maintient aussi bien la spermatogenèse que l'activité interstitielle ; il semble donc, si l'on admet la dualité des hormones gonadotropes hypophysaires, que toutes deux soient ici fournies par la greffe, aussi bien la gonadostimuline A, responsable du maintien de la lignée germinale, que la gonadostimuline B, dont dépend la fonction diastématique.

Mais ceci, dès lors, ne cadre plus avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions chez la femelle (voir plus haut), où seule la gonadostimuline A est sécrétée par la greffe.

Cette divergence peut, croyons-nous, s'éclaircir en faisant intervenir la notion de sensibilité différentielle des récepteurs sur laquelle les auteurs — en particulier M. COURRIER — ont souvent insisté. Le tissu interstitiel n'exigerait pour assurer sa fonction, qu'un taux assez bas de gonado-stimuline B, alors qu'une quantité bien supérieure serait nécessaire pour déclancher la seconde phase du cycle ovarien. Autrement dit, la greffe secréterait suffisamment de gonado-stimuline B pour entretenir à un niveau normal (GREEP) ou sub-normal (SCHWEIZER et collabora-

teurs) la glande interstitielle plus sensible, mais trop peu pour faire parcourir à l'ovaire les trois étapes de la maturation folliculaire, de l'ovulation et de la lutéinisation.

Cette notion des seuils différentiels n'interdit d'ailleurs pas d'envisager le phénomène sous l'angle uniciste, en disant que la seule gonado-stimuline sécrétée suffit aux besoins des deux tissus testiculaires mais non à l'accomplissement des deux phases ovariennes.

Il est intéressant de rapprocher ces faits des travaux de Eversole, Edelman et Garrnt où l'on retrouve avec une autre greffe endocrine la même dissociation : ces auteurs placent des rats surrénalectomisés et greffés avec du tissu cortico-surrénal, dans des conditions d'effort : les greffes sécrètent suffisamment d'hormone pour maintenir les animaux en vie, mais non pour assurer une récupération normale de l'effort.

Action sur les thyroïdes et les surrénales.

Ces deux glandes semblent beaucoup moins sensibles que les gonades à un brusque fléchissement de la sécrétion hypophysaire. Aussi n'ont-elles été que rarement utilisées comme tests de fonctionnement. Schweizer et ses collaborateurs signalent simplement que dans leurs expériences, elles étaient en bon état trois mois après la greffe. Hill et Gardner en disent autant pour la surrénale. Mais ce ne

sont là que des données histologiques. Il serait intéressant de savoir ce que devient le métabolisme de base des greffés, de même que leurs taux de sodium et de potassium sanguins.

Conclusions.

Que retenir de tout ceci qui puisse intéresser le clinicien ?

1° *Si l'on n'observe pas, en matière d'homogreffe, les lois de la génétique qui dictent l'obligation de s'adresser à des individus étroitement apparentés, on n'a que bien peu de chances de succès.* A moins que *les qualités du site choisi pour la greffe (chambre antérieure de l'œil dans les expériences de* SCHWEIZER et coll.) *ne dispensent de pareilles précautions.*

Chez l'homme, le problème reviendrait donc à trouver un lieu aussi favorable que la chambre antérieure de l'œil : peut-être la moelle osseuse ou la capsule du rein répondraient-elles à ces desiderata (voir pages 68 et 69).

2° *Si l'on cherche à remplacer par une homo greffe une hypophyse détruite, il ne faut pas en attendre plus qu'elle ne peut donner, c'est-à-dire, autant que l'on puisse en inférer de l'animal à l'homme :*

— *la conservation, chez la femme, de la seule activité folliculinique ;*

— *le maintien, chez l'homme, à la fois de la spermatogenèse et de l'androgenèse, cette dernière sur un mode un peu atténué ;*

— *le maintien, chez l'enfant des deux sexes, de la croissance et du poids.*

II. **Action stimulatrice de la greffe.**

La greffe est faite ici chez des animaux intacts, *sans toucher à l'hypophyse autochtone.*

Stimulation de la croissance.

Sousa Pereira, sur les conseils de Leriche, greffe chaque semaine une hypophyse prélevée sur un lapin adulte, dans le tissu cellulaire sous-cutané de lapins de deux mois. Il ne s'inquiète pas du sort du greffon — très probablement résorbé, — mais uniquement de l'effet sur l'accroissement des os longs.

L'un des animaux, ayant reçu douze greffes en trois mois, ne présente avec le témoin aucune différence sensible; un autre reçoit vingt-cinq greffes en dix mois. A l'âge de 8 mois, alors que chez les témoins la croissance est déjà terminée, les cartilages de conjugaison soudés, cet animal présente des cartilages de conjugaison actifs, en plein travail d'ossification. Son cubitus a 6 mm. de plus que celui du témoin; le tibia, 10 mm., et la différence s'accentue encore dans les mois suivants.

Le nombre imposant de greffes nécessaires pour obtenir pareil résultat ne nous permet pas d'attacher à ces expériences un intérêt pratique.

Celles de Dubowik, concernant une seule greffe, sont pour nous plus suggestives. Bien qu'il s'agisse de greffes bréphoplastiques, elles trouvent ici leur place. Dubowik insiste d'abord sur la nécessité de se servir comme donneur, d'animaux très jeunes (1 à 3 jours) dont les tissus possèdent « un extraordinaire potentiel d'énergie » et s'incorporent mieux dans un autre organisme que les tissus adultes. De plus, il s'adresse comme porte-greffes également à des nouveau-nés.

Voici la plus démonstrative de ses expériences : un lapin reçoit dès sa naissance l'hypophyse d'un congénère âgé de 2 jours. A 10 jours, il pèse 232 gr. alors que le témoin n'accuse que 137 gr. ; à 3 semaines, 450 gr. alors qu'un témoin deux fois plus âgé *(sic)* ne pèse que 504 gr. Le siège le plus favorable lui a paru être la moelle osseuse ou le cerveau. La croissance osseuse, sans avoir été mesurée, apparaît à l'évidence sur la photographie donnée par l'auteur.

L'influence de la greffe hypophysaire sur la croissance est donc incontestable; elle s'exerce d'autant mieux que donneur et porte-greffe sont eux-mêmes plus jeunes. Il serait intéressant de savoir ce que donnerait, dans les conditions d'expérience de Sousa Pereira, c'est-à-dire sur un lapin de deux mois, une seule greffe bréphoplastique.

Stimulation de l'ovaire.

Dès 1927, Smith et Engel obtenaient par greffes répétées d'hypophyse chez la rate, une maturation sexuelle précoce et une superovulation.

A la même époque, Zondek et Ascheim, n'utilisant qu'un seul implant chez des rates immatures, virent apparaître 10 heures après, une augmentation de taille considérable de l'ovaire, avec hyperhémie marquée, hémorragie des follicules, puis maturation de ceux-ci et formation de corps jaune. L'utérus était distendu et le vagin montrait des signes caractéristiques d'œstrus.

Bientôt la connaissance des relations gonado-hypophysaires introduisit une notion féconde : la sécrétion gonadale (folliculine ou hormone mâle) exerce sur l'hypophyse une influence frénatrice, la castration au contraire stimule son activité. La diminution ou l'absence d'hormone sexuelle déclanche le mécanisme correcteur hypophysaire : sécrétion de gonado-stimuline.

En 1933, Siegert, tirant parti de cette découverte, greffe à des rates infantiles l'hypophyse de rates adultes et pubères qui est prélevée :

— pendant l'œstrus ;

— pendant le diœstrus ;

— pendant la gravidité ;

— chez des animaux qui, par une greffe de placenta, étaient placés dans un état hormonal semblable à celui de la gravidité.

Il observe l'effet produit sur l'apparition de la puberté. Voici le tableau de ses résultats :

	Résultats positifs	Résultats négatifs
Après castration.....	100 %	0 %
Pendant le dioestrus.....	90 %	10 %
Pendant l'œstrus.....	5 %	95 %
Pendant la gravidité.....	15 %	85 %
Après implantation de placenta.....	25 %	75 %

Ces chiffres sont convaincants. La castration, comme on pouvait s'y attendre, stimule au maximum l'activité du lobe antérieur. Dans 100 % des cas, l'hypophyse de castration déclanche les phénomènes perturbaires et fait très rapidement parcourir à l'ovaire infantile les étapes de son développement : développement et maturation des follicules, formation de corps jaune. L'hypophyse de dioestrus déjà moins active, s'arrête à la première étape et est incapable de faire apparaître le corps jaune. Pendant l'œstrus, enfin mise au repos par le taux élevé de folliculine, elle reste à peu près inactive.

C. L'homogreffe de la pituitaire développée in vitro.

Dans la première partie de notre travail, nous indiquions le principe de la méthode, ce qu'elle avait déjà donné, ce que nous pensions de son avenir. Appliquée à la greffe hypophysaire, il faut reconnaître que si elle a fourni chez l'animal des résultats appréciables, ils sont encore insuffisants pour que l'on songe à la mettre en pratique chez l'homme. Mais tout n'est pas dit, loin de là. Un seul travail est encore paru sur la question, et son analyse va nous donner les raisons de son insuccès relatif.

Haymaker et Anderson prélèvent les hypophyses de rats âgés de 1 à 65 jours, isolent le lobe antérieur sous un microscope à dissection, le coupent en fragments de 0 mm. 5 de surface qu'ils placent immédiatement dans des flacons de Carrell. Le milieu de culture est composé de plasma et de sérum du futur hôte, obtenu 4 à 10 jours avant la transplantation par ponction du cœur, d'une solution saline isotonique et d'extrait embryonnaire de rat. Le tout maintenu à un Ph de 7,4 et à une température de 38° 5.

Lorsque l'hypophyse provient de donneurs jeunes (7 jours ou moins), très vite, 6 à 8 heures après le début, des couches épithéliales commencent à croître et sont déjà abondantes au bout de 36 heures. Lorsque l'hypophyse provient de donneurs plus âgés, la

croissance est moins rapide et ne commence qu'après deux ou trois repiquages (1).

Au bout de cinq jours de culture, les fragments sont greffés dans le tissu aréolaire de l'aisselle ou de l'aine de rats mâles de 3 mois, hypophysectomisés. Au bout de 45 à 109 jours d'observation, les animaux sont sacrifiés et les testicules, la thyroïde et les surrénales examinés et comparés avec ceux d'animaux hypophysectomisés et non greffés.

Les résultats sont assez variables. En négligeant les détails, on peut dire qu'après transplantation les rats maigrissent moins que les témoins. L'un d'eux maintint son poids de transplantation, puis le dépassa même un peu. Quatre autres ne perdirent que 5 à 6 %, alors que les témoins perdaient 20 %.

Du côté des glandes vassales, dans trois cas il y eut restauration des tubes séminifères et formation de spermatozoïdes; dans 8 cas, le cortex surrénalien offrait des marques notables de réparation. Dans aucun cas, on ne trouva de signes nets de régénération thyroïdienne.

Comme on le voit, le bilan est maigre d'une expérimentation qui portait sur un groupe de 89 rats, et

(1) Pourtant Engel et Werber disent avoir obtenu de très belles croissances avec les hypophyses de rats adultes élevées dans du plasma de lapin et de poule à parties égales, une solution de thyroïde et de l'extrait d'embryon de lapin. Déjà, après 48 heures, ils observent une belle croissance épithéliale. En huit jours, le nouveau tissu arrive à couvrir tout un flacon.

la méthode telle qu'a été utilisée ici n'a pas fait ses preuves.

Il n'est cependant pas permis, selon nous, de porter en se basant sur ces résultats, un jugement définitif, car à deux points de vue les auteurs se sont placés dans des conditions franchement défavorables :

a) Le siège, tout d'abord, ne nous paraît pas propice : May n'a-t-il pas essuyé avec la greffe bréphoplastique, pourtant si maniable, 80 % d'échecs lorsqu'il utilise le tissu cellulaire sous-cutané ? La capsule du rein, la moelle osseuse ou la chambre antérieure de l'œil restent les sites de choix.

b) La quantité de tissu pituitaire réellement greffée a été minime : 1 à 2 % de la masse totale d'un lobe antérieur. Or, nous savons (Smith) que le minimum efficace oscille aux alentours de 30%. On est donc en droit de s'étonner des résultats même partiels de Haymaker et Anderson. Il y aurait lieu de reprendre ces expériences avec des quantités plus considérables de tissu cultivé *in vitro*.

Ces considérations nous invitent à conserver jusqu'à plus ample informer, toute notre confiance au principe même de la méthode. Attendons pour juger que d'autres travaux soient venus apporter leur pierre à l'édifice. Tant de facteurs — en dehors des deux dont nous venons de parler — peuvent avoir leur incidence sur le succès.

Gaillard nous en donne une idée qui met en présence dans le même milieu de culture une hypo-

physe antérieure d'un lapin de 3 mois et un groupe de cellules ostéogénétiques de l'os frontal d'un embryon de lapin, afin d'éprouver l'action des cellules du lobe antérieur sur la croissance osseuse. Lorsque la culture a lieu dans un *extrait embryonnaire* de lapin, les tissus, aussi bien hypophysaires qu'osseux sont comme sidérés dans leur croissance et meurent: lorsqu'au contraire, on opère avec du plasma de lapin adulte, l'hypophyse se développe bien et le tissu osseux croît deux à trois fois plus vite que normalement (1).

Les conditions optima de croissance *in vitro* de l'hypophyse sont donc loin d'être fixées.

(1) Signalons, en passant, qu'au début les trois lignées cellulaires de l'hypophyse sont présentes dans la culture, mais au bout d'une vingtaine de jours, seules subsistent, dans l'expérience de Gaillard, les cellules chromophobes. Cependant la croissance osseuse se poursuit. Phénomène qui permet, semble-t-il, d'imputer à ces cellules — dites classiquement cellules de repos — un certain rôle dans l'ostéogénèse.

D. La greffe bréphoplastique de l'hypophyse.

Ici l'application de la méthode a répondu de façon remarquable aux conceptions qui l'avaient fait naître. Les patientes recherches de R.-M. May ont, une à une, mise au point les conditions du succès. Et s'il est encore prématuré de fixer sa valeur en clinique, on ne peut se défendre d'avoir foi en son avenir. Les expériences de May, pratiquées sur les deux sexes, semblent le garantir.

1. Chez le mâle.

L'hypophysectomie totale entraîne rapidement, chez le rat, un arrêt presque complet de la croissance, de l'apathie, de la somnolence, un poil ébouriffé et sale, une régression testiculaire qui porte d'abord sur le tissu interstitiel, puis sur la lignée séminale qui ne dépasse plus le stade de la spermatogonie. Le testicule devient mou, puis remonte dans l'abdomen.

Deux mois après l'intervention, lorsque ce syndrome de déficience hypophysaire est bien caractérisé, la transplantation d'une hypophyse de raton nouveau-né est faite dans la chambre antérieure de l'œil : « Après quelques jours (May), le poil redevient lisse et les testicules se retrouvent dans les bourses, d'une taille normale par rapport à la taille du porte-greffe. Celui-ci redevient actif et recommence à croître sans cependant atteindre la taille du témoin de même sexe et âge. »

A l'autopsie, plus de trois mois après la greffe, l'hypophyse oculaire est « en parfait état, vascularisée à partir de l'iris et a atteint sa taille normale ».

Fig. 8. — Le Rat à gauche (rat n° 2 du tableau des résultats) a subi, 56 jours avant la photographie, l'ablation de son hypophyse. Remarquer, par rapport à son témoin de même sexe et âge, le poil hirsute et sale, la petite taille, l'absence de testicules dans les bourses (May).

Les testicules sont normalement constitués et contiennent des spermatozoïdes. Enfin, des coupes en série de la selle turcique ne révèlent pas trace d'hypophyse autochtone.

Fig. 9. — Mêmes Rats que ceux de la fig. 8, 135 jours après la greffe d'hypophyse de Raton nouveau-né, dans l'œil du Rat de gauche. Remarquer, par rapport à son témoin, le poil lisse et propre, la taille plus grande, et la présence de testicules dans les bourses (May).

Voici le tableau des résultats obtenus par May chez le mâle :

	Rat n° 1	Son témoin	Rat n° 2	Son témoin
Age le jour de l'hypophysectomie	44	44	40	40
Age le jour de la greffe	101	101	105	105
Age le jour de la mort	244	244	240	240
Poids en grammes le jour de l'hypophysectomie	54,5	53,2	56,2	64,8
Poids le jour de la greffe	78,2	174,2	70	184,2
Augmentation depuis l'hypophysectomie	23,7	121	13,8	119,4
Poids au moment de la mort . . .	157,5	270,5	102,5	277,5
Augmentation depuis le jour de la greffe	79,3	96,3	32,5	93,3

2. **Chez la femelle.**

Le déroulement des phénomènes est encore plus frappant. L'hypophysectomie est faite chez des rates de 4 à 5 semaines. Outre les signes généraux, hypophyséoprives déjà signalés, on note bientôt l'arrêt complet des cycles œstraux.

A 8 ou 9 semaines, greffe suivant la technique habituelle. Très vite, on observe une reprise de la croissance, de l'activité, etc...

8 à 11 semaines après la greffe, *apparaît le premier œstrus, suivi dès lors de cycles normaux.* De plus, fait remarquable, l'une des rates et son témoin, soumises au mâle sept semaines après le rétablissement des cycles, sont toutes deux fécondées et mettent bas, la première au bout de 28 jours, la deuxième au bout de 23. Mais à l'inverse du cas de Greep (voir page 100), la greffée n'élève pas ses petits. Après la mise-bas, les cycles réapparaissent. On enlève alors l'œil porte-greffe, l'ovaire et la trompe gauches : « La greffe est parfaitement constituée au point de vue histologique, bien vascularisée, mais topographiquement désorganisée. L'ovaire et la trompe sont parfaitement constitués. L'ovaire contient de nombreux follicules et des corps jaunes. »

La preuve cruciale du rôle actif de la greffe est donnée quelques jours plus tard par l'apparition nouvelle des signes de déficience hypophysaire : arrêt complet des cycles sexuels, somnolence, etc... A l'autopsie, huit semaines plus tard, pas de restes glandulaires dans la selle turcique. L'ovaire droit est

TABLEAU DES RÉSULTATS CHEZ LA FEMELLE :

	Rat n° 1	Son témoin	Rat n° 2	Son témoin
Age le jour de l'hypophysectomie	37	37	30	30
Œstrus du témoin		56		51
Age le jour de la greffe	67	67	62	62
Apparition du premier œstrus des hypophysectomisées	77		56	
Mise au mâle. Jours après la greffe	129	129		
Mise bas. Jours après le coït	28	23		
Ablation de l'œil porte-greffe, ovaire et trompe G. Jours après l'ablation de la greffe	175			
Dernier œstrus. Jours après l'ablation de la greffe	14			
Sacrifice et prélèvements. Age	315	315	214	214
Jours après hypophysectomie	278		184	
Jours après la greffe	248		152	
Poids après hypophysectomie	47	66	41	54
Poids le jour de la greffe	56	117	64	110
Augmentation depuis l'hypophysectomie le jour de la greffe	9	51	23	56
Poids au sacrifice	119	212	157	175
Augmentation depuis le jour de la greffe	63	95	93	65

très atrophié (pas de corps jaune, follicules atrésiques), ainsi que la trompe droite.

Ces résultats sont bien près d'emporter la conviction. Sans doute pourrait-on dire qu'ils ne portent que sur un petit nombre de cas, mais une expérience bien conduite et réussie ne prouve-t-elle pas plus que toute une série d'échecs? Pour la première fois depuis le début de cette étude, nous voyons une greffe hypophysaire capable de réparer à peu près complètement les dommages causés par l'hypophysectomie préalable : elle réveille l'activité spermatogénétique du mâle (May ne renseigne pas sur l'état de l'interstitiel) ; elle reproduit dans leur intégrité les cycles ovariens de la femelle et rétablit la fécondité. Enfin, la croissance, arrêtée ou à peu près, reprend quoique sur un rythme un peu inférieur à celui des témoins (1).

Le progrès sur les autres méthodes apparaît surtout pour l'appareil génital femelle : ici le greffon doit bien livrer à la circulation, et en quantité suffisante, les deux gonado-stimulines A et B, puisque les cycles sexuels sont réguliers et la grossesse possible. Mais ceci ne concorde plus avec les expérien-

(1) Citons à l'appui de la greffe brephoplastique d'hypophyse les constatations de Daineko (Bull. biol. et méd. exp. U.R.S.S., 1939, 8/301-304) qui a montré que dès les premiers stades du développement embryonnaire on trouve de l'hormone gonadotrope dans l'hypophyse du porc. Elle augmente avec l'âge du fœtus et à la fin de la gestation existe en quantité plus considérable que chez l'adulte.

ces de Richter que nous rapportions plus haut, et où la section des connexions nerveuses hypotalamo-pituitaires suspend totalement ou presque la sécrétion de la stimuline B lutéinisante. Le fait est là. Nous ne voyons pas, pour notre part, d'explication valable.

E. **L'hétérogreffe.**

Comme on pouvait s'y attendre, les faits sont ici moins nombreux et surtout moins cohérents. Un seul auteur, un chirurgien scandinave Kylin, dont nous rapportons dans la troisième partie de notre travail les intéressantes observations, prétend avoir réussi la transplantation de veau à lapin : trois mois après la greffe, faite dans une petite poche péritonéale, il trouve des fragments nécrosés au centre, mais constitués à la périphérie par un tissu tout à fait normal, bien vascularisé, où l'on reconnaît les trois espèces de cellules caractéristiques de l'hypophyse antérieure.

Mais, outre qu'il ne se place pas par une hypophysectomie préalable de l'hôte, dans de bonnes conditions biologiques, il ne donne aucun test d'activité physiologique. Il réussit sans apprêt là où bon nombre d'auteurs ont échoué en s'entourant de toutes les précautions.

De notre côté, nous avons tenté dans les mêmes conditions — sans hypophysectomie préalable du receveur — quelques greffes intra-tibiales de chat à lapin. Au bout d'un mois, il n'en restait plus trace.

Citons rapidement les expériences d'Ehrardt, Wiesbader et Focsaneanu, qui implantent chez deux femelles de *Macacus Rhesus* pubères une hypophyse de vache dans la peau du dos et trouvent, huit jours après, un utérus augmenté de volume, très livide et hyperhémié, et des ovaires inchangés. Et celles de Guyenot et Ponse, qui provoquent un rut précoce mais temporaire chez de jeunes cobayes par implantation d'hypophyse de mouton. Elles ne présentent pas d'intérêt particulier.

Les expériences d'Hoffmann, conduites sous la direction de Zondek et Ascheim, sont beaucoup plus dignes d'attention.

De vieilles souris, chez lesquelles tout activité génitale a depuis longtemps cessé, sont soumises pendant deux mois à un contrôle rigoureux qui confirme l'absence de cycles œstraux. Chez quelques animaux, l'ovaire gauche est prélevé comme témoin, et dans la même séance, un fragment d'hypophyse de vache est implanté le long des adducteurs de la cuisse contre l'artère fémorale.

Quatre jours après, tous les animaux (une vingtaine) sont en œstrus, comme le montrent les frottis vaginaux. Dans les jours qui suivent, les cycles se succèdent régulièrement tous les cinq jours jusqu'au sacrifice (deux mois après la greffe). L'ovaire est considérablement hypertrophié — dix fois plus gros que le contrôle dans un cas. Enfin, une souris réactivée et qui venait de présenter sept cycles, est mise au mâle et fécondée, comme le vérifie l'autopsie quelques jours plus tard.

Si l'auteur ne précisait pas que l'ovariectomie a été pratiquée sur quelques souris seulement, alors que la réactivation ovarienne a été obtenu chez toutes, on ne pourrait se défendre de penser que le traumatisme opératoire, bien que minime (1), a suffi à stimuler le fonctionnement (2) de l'ovaire restant, sollicité d'autre part à s'hypertrophier par la perte de son homologue.

Mais certaines souris ont été réactivées sans qu'ait été pratiquée l'ovariectomie.

Ces expériences gardent donc leur valeur et peuvent être données comme type de greffes stimulatrices de la fonction génitale (3).

Signalons enfin que l'hypophyse soumise pendant un certain temps à l'action excitatrice de la lumière artificielle et implantée ensuite à la souris impubère, provoque des effets génitaux plus marqués qu'une hypophyse normale (Benoit).

---

(1) L'ovariectomie est faite par voie lombaire.

(2) Gynécologues et chirurgiens ont très souvent constaté la réapparition de la menstruation à la suite d'une intervention quelconque sur le petit bassin, voire même une appendicectomie ou une simple laparotomie.

(3) On peut être surpris de ce résultat qui s'oppose à la conception de la ménopause, conséquence du vieillissement de l'ovaire et non pas de l'hypophyse.

LA GREFFE

DU LOBE POSTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

La faveur dont a joui le lobe antérieur, toujours généreux à livrer au chercheur une nouvelle hormone, a quelque peu fait négliger l'étude du lobe postérieur et en particulier celle de sa greffe. Celle-ci n'a jamais fait l'objet d'aucun travail expérimental systématique. HILL et GARDNER sont les seuls à avoir signalé que dans leurs expériences le lobe postérieur était dégénéré. Mais comment expliquer alors que d'authentiques diabètes insipides aient pu être guéris, et définitivement, par l'implantation de la *pars nervosa* isolée ou d'hypophyse entière ?

Précisons d'abord un point : quoiqu'on en ait dit, il est aujourd'hui bien établi que le lobe postérieur, et lui seul, élabore les hormones antidiurétique, pressive et ocytocique. Les belles recherches de FISCHER (1937) en apportent une preuve décisive. Chez le chat, la section élective des fibres supra-optico-hypophysaires de la tige pituitaire, qui laisse intact le tuber, entraîne l'apparition d'un diabète insipide des plus caractérisés (les urines passent de 100 à 600 centimètres cubes). A l'autopsie, on constate l'intégrité histologique des lobes antérieur et intermédiaire et l'on éprouve leur activité physiologique qui se révèle normale. Seul le lobe postérieur est complètement dégénéré.

Il faut donc admettre — bien que l'aspect des pituicytes suggère assez mal l'idée d'une sécrétion endocrine, — que le lobe postérieur, et lui seul, fournit le principe antidiurétique (1).

Ces expériences de Fischer permettent de tirer la conclusion suivante : puisque le lobe postérieur dégénère dès lors que l'on supprime la continuité des voies nerveuses qui l'unissent aux noyaux du diencéphale, il ne faut pas compter qu'il reprenne son activité lorsqu'on le soustrait à la fois à ses connections nerveuses et vasculaires pour le transplanter dans un autre organisme. *La greffe du lobe postérieur ne peut pas réussir.* Ce qui ne veut pas dire qu'elle soit inefficace, et les succès qu'a enregistrés la clinique doivent, selon nous, s'expliquer par l'action homostimulatrice qu'elle exerce.

(1) Ne nous étonnons pas trop du rôle endocrine de cette « ruine nerveuse ». La médullo-surrénale n'offre-t-elle pas un autre exemple d'une hormone élaborée par les cellules originellement nerveuses ?

GREFFE HYPOPHYSAIRE ET ANTIHORMONES

Il est un chapitre que nous avons réservé pour la fin de cette étude, parce qu'il est le plus mal connu, le plus indécis, encore qu'il ait fait depuis une dizaine d'années l'objet de nombreuses publications françaises et étrangères : c'est celui des antihormones. Il nous intéresse à plus d'un titre.

a) Il nous importe, en effet, de savoir si la greffe hypophysaire dans ses diverses variétés provoque l'apparition de ces substances antagonistes, et d'établir sur ce point un parallèle entre l'opothérapie et la greffe.

b) Ceci fait, nous tâcherons, en élargissant le problème, d'esquisser l'étude critique des valeurs respectives de l'une et de l'autre méthode telles qu'elles peuvent être utilisées à l'heure actuelle.

***

Collip a montré en 1934 que des extraits gonadotropes de lobe antérieur de bœuf injectés pendant une longue période à des animaux de laboratoire, perdent peu à peu leur pouvoir stimulant et peuvent même, comme s'ils inversaient à la longue leur action, provoquer la régression des gonades ou du

corps thyroïde. Des faits identiques étaient bientôt mis en évidence pour l'hormone de croissance et le facteur cétogène, pour la prolactine (Young, 1938), pour l'hormone diabétogène (Evans). L'opothérapie hypophysaire allait-elle s'en trouver bouleversée ? Et les cliniciens n'avaient-ils pas manié parfois avec trop de générosité des produits encore imparfaitement connus ?

Collip expliqua ces faits en invoquant la présence de ces antihormones même chez l'individu normal. Leur rôle, pour lui, était de maintenir le juste niveau des sécrétions hypophysaires, et, par un accroissement de leur propre taux, de prévenir tout excès hormonal dans le sang.

Mais de plus en plus les auteurs voient dans ces phénomènes la traduction d'une réaction immunitaire :

1° parce que dans presque tous les cas où ils apparaissent chez l'animal de laboratoire, il s'agit d'extraits préparés avec du lobe antérieur d'espèces différentes ;

2° parce qu'un animal réfractaire aux extraits d'une espèce ne l'est plus à ceux d'une autre (1) ;

3° parce que l'injection prolongée d'extraits homozoïques n'entraîne aucune diminution de la sensibilité des organes récepteurs.

---

(1) Collip (cité par Rivoire) a montré qu'un animal devenu réfractaire aux injections de gonado-stimuline de bœuf réagit encore comme un animal neuf si on lui administre du Prolan de femme enceinte ou de jument gravide.

Ainsi, ce sont des anticorps et non des antihormones qui seraient responsables du phénomène.

Si l'on se tourne vers l'homme, il y a toute raison de penser que les choses se passent de la même manière et qu'aux mêmes agressions succèdent les mêmes effets.

1. — Les injections d'hormones hypophysaires extraites de l'urine de femmes enceintes (prolan B) ou castrées (gonado-stimuline A) ne doivent donc pas, par leur répétition, entraîner la formation d'anticorps. Et de fait Twombly (cité par Katzman et coll.) n'a pu démontrer la présence de substances empêchantes dans le sang d'une femme traitée pendant un an avec de fortes quantités de Prolan urinaire.

2. — Tous les autres produits, préparés à partir d'hypophyse de bœuf (gonado-stimulines A et B), de sérum de jument gravide (Prolan A), provoquent *à la longue* un état réfractaire. Au bout d'un certain temps, ils agissent moins ou plus du tout (extraits du lobe postérieur mis à part).

Ainsi l'hormone gonadotrope de l'urine de femme enceinte (unique extrait hypophysaire humain) (1) apparaît seule incapable de former des substances antagonistes. Seule elle peut, croyons-nous, être utilisée à doses longuement répétées sans inconvénient (2).

---

(1) Nous ne faisons pas état de l'hormone gonadotrope de femme castrée dont il sera toujours difficile de préparer un extrait à usage commercial.

(2) Berglinger (cité par Niehans) prétend cependant avoir obtenu par une cure prolongée un arrêt de la spermatogénèse.

Malheureusement, elle semble beaucoup moins active que tous les autres extraits hypophysaires : chez l'animal, c'est un fait acquis (1) ; chez l'homme il semble bien, d'après les relations des cliniciens, qu'il en soit de même.

On tourne dès lors dans un cercle vicieux : le Prolan de femme enceinte ne provoque pas la formation d'anticorps, mais n'est pas très actif ; les extraits hypophysaires sont actifs mais cessent de l'être par un emploi trop prolongé.

Nous n'avons certes pas l'intention de discuter la valeur des extraits hypophysaires dans nombre d'affections (surtout gynécologiques) où ils ont fait leurs preuves. Tout dépend de l'usage que l'on en veut faire. Mais nous nous demandons si, dans certaines insuffisances hypophysaires antérieures qui exigent un traitement prolongé (maladie de Simmonds, syn-

---

(1) L'augmentation du poids des ovaires chez la souris (Evans), des testicules chez le canard (Schockaert) et chez le coq (Hamburger) est beaucoup plus faible avec le Prolan humain qu'avec les extraits hypophysaires. De plus l'injection de Prolan à des animaux hypophysectomisés ne détermine qu'une lutéïnisation atrétique de la thèque interne des follicules, alors que l'administration d'extraits hypophysaires à ces animaux détermine la même maturation folliculaire et la même lutéïnisation que chez un animal intact. (Noguchi puis Collip) cités par Rivoire).

On ne sait d'ailleurs pas à quoi correspond exactement le Prolan. Peut-être est-ce une hormone déjà utilisée en partie par l'organisme, hormone de deuxième qualité.

drome adiposo-génital, infantilisme hypophysaire), où les doses d'hormones injectées atteignent parfois des chiffres considérables, on ne va pas à l'encontre de l'effet recherché. Et ceci d'autant plus qu'en dehors de l'effet dit antihormonal, dont nous avons de bonnes raisons de supposer l'existence, il est un autre danger, certain celui-là, prouvé à l'évidence par de nombreux faits expérimentaux : la mise au repos d'une glande trop longtemps soumise à un excès d'hormone du même nom, qui peut même aller jusqu'à une sorte de sidération parfois réversible, mais d'autres fois définitive (Zondek).

Certains ont pu émettre l'opinion que ces inconvénients seraient supprimés le jour où l'on arriverait à isoler parfaitement et à purifier les hormones hypophysaires. Mais l'individualité chimique de ces hormones n'est pas certaine, et leur isolement, nous l'avons vu, s'avère très difficile. Ecoutons sur ce point P.-E. Smith : « Il semble curieux que deux types seulement de cellules sécrétrices aussi spécialisées puissent donner naissance à huit hormones, peut-être plus. Il semble de plus étrange que le contrôle et le maintien de la structure et des fonctions d'un système tel que celui de la reproduction nécessite l'action de quatre hormones gonadotropes. Quoi qu'il soit osé de faire des prédictions, il semble pourtant probable que l'on découvrira que toutes ces hormones ne sont pas des entités chimiques individualisées... Il ne nous semble pas très logique d'attribuer chaque réponse physiologique à une hormone spéciale jusqu'à ce que ces hormones aient été isolées et purifiées. Et même, si l'on obtenait une telle

individualisation, il faudrait encore faire attention à des modifications possibles de leur action, dues aux processus chimiques employés pour les isoler. »

La greffe offre-t-elle les mêmes inconvénients ?

Un point est dès maintenant acquis: l'homogreffe — qui représente dans l'une ou l'autre de ses variétés l'avenir de la greffe hypophysaire — *même répétée, ne forme pas d'anticorps.* L'implantation journalière chez de jeunes rates d'une ou deux hypophyses homologues pendant neuf mois, donne des ovaires de 50 à 400 % plus gros que ceux des témoins, et contenant de nombreux corps jaunes. De plus, le sérum de ces rates, éprouvé sur d'autres congénères porteuses d'une greffe hypophysaire, ne diminue en rien l'effet ovarien de celle-ci, mais au contraire l'augmente (KATZMAN et coll.).

Ainsi, les produits homozoïques, qu'ils soient introduits en injection ou sous la forme de greffes, ne provoquent pas de réactions immunitaires de la part de l'organisme receveur.

Mais, alors que le seul extrait homozoïque que nous possédions (Prolan urinaire) a une action inconstante et d'ailleurs limitée à l'appareil génital, l'homogreffe hypophysaire adulte ou embryonnaire est capable, sans provoquer d'effet « antihormonal », de suppléer aux principales fonctions de la glande absente.

Etude clinique

Etude clinique

Il n'est pas encore permis, à l'heure actuelle, avec les observations dont nous disposons, de mener une étude clinique qui soit en quelque sorte la réplique de ce que l'expérimentation nous a appris. A chaque modalité de greffe expérimentale ne correspondent pas encore suffisamment de cas cliniques pour qu'il soit possible dès maintenant de statuer de façon définitive sur la valeur de tel ou tel procédé. La méthode que le laboratoire nous a autorisé à considérer comme « méthode d'avenir », la greffe bréphoplastique, en est encore à ses premiers pas.

Nous n'en apportons que deux observations : l'une de Vogt, dans un cas de maladie de Simmonds, avec un excellent résultat ; l'autre qui nous est personnelle, chez un adiposo-génital, suivie d'une amélioration.

Quant à la greffe, après culture in vitro, elle n'a, à notre connaissance, été mise en pratique que par Stone Owings et Gey pour les greffes de thyroïdes et de parathyroïdes, jamais encore pour les greffes d'hypophyse.

L'homogreffe d'hypophyse adulte a été utilisée par Hirsch dans un cas de diabète insipide. Son malade était encore guéri deux ans et demi après la

greffe. Bogoraz l'a appliquée dans un certain nombre de cas de nanisme hypophysaire avec des résultats inconstants.

Toutes les autres observations que nous avons recueillies dans la littérature (75) ou qui nous sont personnelles (3), ont trait à des greffes hétéroplastiques (singe, veau, mouton). C'est donc seulement sur ces cas qu'il est possible aujourd'hui de baser une opinion.

Nous groupons ces observations en :

I. — Indications principales :

a) Maladie de Simmonds (49 cas) ;

b) Aménorrhées et hypoplasies génitales d'origine hypophysaire (6 cas) ;

c) Diabète insipide (15 cas).

II. — Indications secondaires :

d) Syndrome adiposo-génital (8 cas) ;

e) Ectopie testiculaire (2 cas) ;

f) Nanisme hypophysaire (3 cas) ;

g) Autres syndromes d'insuffisance hypophysaire.

A. Maladie de Simmonds

C'est là que les observations sont les plus nombreuses. C'est aussi là que les résultats sont les meilleurs et les plus constants.

Bergmann semble bien avoir été le promoteur de la méthode. En 1932, — l'histoire clinique des greffes hypophysaires, on le voit, est encore toute récente — cet auteur fit opérer par Sauerbruch trois de ses malades chez lesquelles toutes les thérapeutiques classiques avaient jusque là échoué. Dans les trois cas, il observa une régression complète de tous les symptômes, un accroissement de poids de 10 à 12 kgs, une reprise de l'activité, qui se maintenaient encore un an après l'intervention.

Les tentatives après lui se multiplièrent et nous avons pu rassembler 49 cas qui tous, sauf celui de Vogt, concernent des greffes hétéroplastiques.

Nous donnons tout d'abord, sous forme de tableau, les 39 observations publiées par Kylin (de Jonköping, Suède).

Cet auteur a pratiqué ses greffes dans le mésentère ou dans une petite poche sous-péritonéale, et a utilisé des hypophyses de veaux, sacrifiés moins d'une heure auparavant.

L'histoire clinique de ses malades est toujours semblable à elle-même : il s'agit de maladies de Simmonds typiques, frappant surtout des jeunes filles ou des jeunes femmes entre 16 et 25 ans, et dans

quelques cas seulement, des femmes ayant dépassé la quarantaine.

Les 22 premières observations sont accompagnées d'une note clinique. Dans tous les cas, le poids a été noté avant l'intervention, et au terme de la période d'observation qui va de quatre mois à trois ans et demi. Dans la plupart des cas, la tension artérielle (au Riva-Rocci), la glycémie et le métabolisme de base ont également été suivis.

Les 17 autres observations concernent uniquement des jeunes filles atteintes de ce que Kylin appelle le « syndrome de maigreur de la puberté tardive ». Le tableau clinique est exactement celui de la maladie de Simmonds et seuls, l'augmentation de poids, l'effet sur la réapparition des règles et sur l'état général ont été notés.

Dans quatre cas, le recul du temps est insuffisant pour que les résultats puissent être interprétés (Obs. 18, 37, 38 et 39).

Dans trois cas, la mort survint une heure après l'intervention (obs. 20), un mois après (obs. 22) et 14 mois après (obs. 21).

Dans six cas, il y eut échec (obs. 9, 16, 19, 29, 33, 34).

Dans sept cas, il y eut amélioration : la malade grossit un peu et put reprendre son travail (obs. 12, 15, 17, 25, 27, 31, 32).

Dans dix-neuf cas, soit 54 % (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 23, 24, 26, 28, 30, 35, 36),

le résultat fut très bon, souvent remarquable, et l'on peut considérer ces malades comme guéries.

Il est remarquable de noter que, dans nombre de ces cas, toutes les thérapeutiques habituelles (hormonales et physiothérapiques) avaient échoué.

D'une façon générale, l'évolution observée par Kylin est la suivante : dans les jours qui suivent la transplantation, le poids diminue de 1 à 2 kilogs. L'amélioration commence à se faire sentir de un à deux mois après l'opération. Les malades se sentent mieux, sont plus vives. Sommeil et appétit deviennent meilleurs. Peu à peu, l'état dépressif s'amende, le poids s'élève très lentement (2 à 5 kgs). Puis, du 4e au 6e mois, apparaît souvent une véritable fringale, surtout pour le lard et les corps gras. Le gain pondéral s'accroît alors rapidement (33 kgs dans un cas ; 15 à 20 kgs dans beaucoup d'autres cas). Les malades en viennent à avoir des maux d'estomac tellement sont énormes les quantités d'aliments qu'elles prennent à chaque repas. Au bout de six mois, elles sont capables de reprendre leur travail et souvent avec une activité débordante (voir plus loin obs. de Jentzer) : « C'est un véritable épanouissement, écrit Kylin. L'amélioration du psychisme est encore plus étonnante que celle du physique. »

Parallèlement, le plus souvent, la pression artérielle s'élève, de même que le métabolisme de base.

		T.A. au Riva-Rocci	Glycémie en cgr.	Poids en kgs.	Métab. de base	Durée d'obs. en années
1	*18 ans.* Malade depuis 2 ans. Perte de l'appétit. Fatigabilité. Vertiges. Constipation. Maux de tête. Amaigrissement. Frilosité. *Examen :* Très amaigrie. Hypothermie. Psychisme normal. Opérée novembre 1934.	70	75	33	— 40	3 3/12
	Complètement guérie. Travaille comme fermière. Réglée normalement depuis avril 1936. Psychisme normal.	125		66	— 8	
2	*25 ans.* Malade depuis 4-5 ans. Insomnies. Amaigrissement. Adynamie. Perte de l'appétit. Aménorrhée. Vertiges. Maux de tête. Frilosité. *Examen :* Très maigre. Opérée mai 1935.	60	82	41,3	— 43	2 8/12
	Complètement guérie. Travaille comme institutrice. Normale psychiquement. Réglée normalement depuis décembre 1935.	120	99	60	— 16	

3	*23 ans.* Pesait à 17 ans : 60 kgs. Veut se faire maigrir artificiellement. Maigrit alors considérablement, perd l'appétit, se fatigue, devient misérable. Aménorrhée. Maux de tête. Vertiges. Frilosité.	70	68	30,5	— 44	2 8/12
	Examen : Amaigrie. Psychisme très touché. Tentatives de suicide. Opérée juillet 35.					
	Nettement améliorée. Réglée normalement. Peut travailler.	100	82	52	23	
4	*22 ans.* Malade depuis 2 ans. Pesait autrefois 70 kgs. Fatigabilité. Amaigrissement. Perte de l'appétit. Maux de tête. Vertiges. Aménorrhée. Tentative de suicide.	85	50	40,8	— 53	2 8/12
	Examen : Amaigrie, misérable. Psychisme instable. Hypothermie. Opérée juillet 1935.					
	Complètement guérie. Capable de travailler. Psychisme normal. Réglée normalement.	90	110	72	— 18	

		T.A. au Riva-Rocci	Glycémie en cgr.	Poids en kgs.	Métab. de base	Durée d'obs. en années
5	*19 ans.* Malade depuis 2 ans. Poids autrefois 60 kgs. Anorexie. Amaigrissement. Adynamie. Frilosité. Aménorrhée. Maux d'estomac. Maux de tête. Dépression.	60	64	31,5	— 44	2 5/12
	Examen : Cachectique amaigrie. Hypothermie. Opérée octobre 1935.					
	Complètement guérie. Capable de travailler (étudiante). Réglée normalement.	125	100	55	— 18	
6	*16 ans.* Malade depuis 1 an. Amaigrissement. Anorexie. Adynamie. Aménorrhée. Vertiges. Frilosité.	60	60	26	— 28	2 1/12
	Examen : Pitoyable; cachectique; déprimée; hypothermique. Opérée février 1936.					
	Complètement guérie au début, puis *récidive.* Les règles ne sont pas réapparues.			37,5		

	Amaigrissement. Aménorrhée. Frilosité.					
	Examen : Amaigrie. Cachectique. Instabilité psychique. Hypothermie. Opérée janvier 1936.					
	Complètement guérie. Travaille comme fermière. Pas réglée.			45,6		
8	*17 ans.* Sœur de la précédente. Malade depuis 1 an ½. Poids avant la maladie 45 kgs. Anorexie. Amaigrissement. Maux de tête. Vertiges. Aménorrhée. Frilosité.	70	50	34,6	— 34	2 1/12
	Examen : Amaigrie. Opérée janvier 1936.					
	Complètement guérie et capable de travailler. Réglée normalement.			45		
9	*22 ans.* Ancien poids : 57 kgs. Commença il y a 3 ans à maigrir. Se fatigue de plus en plus. Maux de tête. Adynamie. Frilosité. Opérée juin 1936.	80	72	45	— 13	1 8/12
	Amélioration surtout psychique. Pas de règles.			47		

		T.A. au Riva-Rocci	Glycémie en cgr.	Poids en kgs.	Métab. de base	Durée d'obs. en années
10	*17 ans.* Malade depuis 2 ans. Poids ancien 58 kgs. Anorexie. Amaigrissement. Aménorrhée. Opérée en juin 1936.	80	68	40	— 28	1 8/12
	Se sent guérie. Bon appétit. Bien réglée. Peut travailler.			58,6		
11	*24 ans.* Malade depuis 6 ans. Poids ancien 58 kgs. Perte de l'appétit. Amaigrissement. Adynamie. Maux de tête. Vertiges. Constipation. Aménorrhée.	70	64	28,8	— 49	1 10/12
	Examen : Cachectique. Psychisme déficient. Hypothermie. Opérée en mai 1936.					
	Nettement améliorée. Appétit, sommeil, règles, sont à nouveau normaux. Psychisme bien meilleur. Peut travailler.			51		

12	*17 ans.* Malade depuis 3 ans. Ancien poids 50 kgs. Perte de l'appétit. Amaigrissement. Adynamie. Constipation. Frilosité. Dépression. Insomnies. Aménorrhée.	90	80	35,5	- 18	1 8/12
	Examen : Très amaigrie, cachectique.					
	Améliorée. Se sent plus forte. Peut travailler. Règles ne sont pas revenues.			40		
13	*24 ans.* Malade depuis 8 ans. Amaigrissement. Adynamie. Perte de l'appétit. Dépression. Constipation. Frilosité.	80	76	29,5	— 36	1 7/12
	Examen : Très maigre. Cachectique. Opérée juillet 1936.					
	Guérie. Capable de travailler. Bien réglée.			45		
14	*42 ans.* Malade depuis 5 ans. Adynamie. Vertiges. Amaigrissement. Dysménorrhée. Opérée avril 1935.	100	95	48	— 13	1 2/12
	Complètement guérie. Travaille comme institutrice.			52		

		T.A. au Riva-Rocci	Glycémie en cgr.	Poids en kgs.	Métab. de base	Durée d'obs. en années
15	*30 ans.* Malade depuis 3 ans. Poids ancien 62 kgs. Anorexie. Amaigrissement. Adynamie. Maux de tête. Vertiges. Au lit depuis 1 an. Psychisme défaillant.	90	62	25,5	— 50	11/12
	Examen : Cachexie. Hypothermie. Opérée en août 1935.					
	Améliorée. S'occupe de petits travaux de couture. Fait quelques promenades. Bon appétit. Psychisme meilleur, mais encore « nerveuse ».			38,5		
16	*22 ans.* Malade depuis 6 ans. Poids ancien 50 kgs. Anorexie. Amaigrissement. Adynamie. Frilosité.	90	85	40	— 9	11/12
	Examen : Très maigre. Cachectique. Opérée août 1935.					
	D'abord améliorée et capable de travailler. Mais 5-6 mois après l'opération, tombe à nouveau malade avec diarrhée et maux d'estomac. Cliniquement : dyspepsie de fermentation.	120	85	46	+ 4	

17	*21 ans.* Poids ancien 65 kgs. Malade depuis 3 ans. Adynamie. Anorexie. Frilosité, etc... Traitée avec hypophyse *per os*. Légère amélioration puis aggravation.		71	40,8	- 46	4/12
	Examen : Cachectique. Amaigrie. Hypothermique. Déprimée. Opérée mars 1939.					
	Améliorée nettement.			45		
18	*58 ans.* Malade depuis 15 ans. Traitée depuis 5 ans par hypophyse pour maladie de Simmonds typique. Améliorée et capable de travailler. Mais plus tard, à nouveau aggravation.					
	Examen : Cachectique. Amaigrie. Hypothermie. Psychisme très déprimé.					
	Améliorée. Dort mieux.					
19	*21 ans.* Malade depuis 2 ans. Amaigrissement. Anorexie. Aménorrhée. Frilosité.	80	69	29	— 27	
	Examen : Cachectique. Opérée avril 1936.					
	Aggravation. Poids tombe à 24 kg. 600. Meurt en juillet 1936.					

		T.A. au Riva-Rocci	Glycémie en cgr.	Poids en kgs.	Métab. de base	Durée d'obs. en années
20	*18 ans.* Malade depuis 2 ans. Poids ancien 60 kgs. Anorexie. Adynamie. Amaigrissement. Frilosité. Aménorrhée. Au lit depuis quelques mois.	60	50	25	— 47	
	Meurt 1 heure après l'opération. L'hypophyse pesait 0 gr. 36. Pas de cellules basophiles. Eosinophiles et cellules principales normales.					
21	*50 ans.* Malade depuis 10 ans. Fatigabilité. Insomnie. Amaigrissement. Maux de tête. Constipation. Frilosité.	80	78	43	— 35	1 2/12
	Examen : Pigmentée. Très maigre. Cachectique. Opérée février 1935.					
	Guérie cliniquement et capable de travailler. Meurt de pneumonie 14 mois plus tard. L'hypophyse est plus que doublée de volume. Pas de cellules basophiles mûres. Nombreux éosinophiles. La tumeur était surtout faite de cellules principales.			40	— 2	

22	*47 ans*. Malade depuis 5 ans. Fatigabilité. Anorexie. Maux de tête. Vertiges. Coma hypoglycémique. Insomnie. Nervosité. Aménorrhée. Constipation. Frilosité. *Examen :* Pigmentation brun jaune. Amaigrissement. Opérée décembre 1934.	80	42	50	— 18	7/12
	Cliniquement guérie. Mourut 7 mois après de pneumonie. Hypophyse atrophiée, indurée par du conjonctif. Très rares cellules basophiles. Eosinophiles et cellules principales nombreuses.	110	104		+ 16	

Numéro	Age au début de la maladie	Age lors de l'opération	Durée de l'observation	Poids lors de l'opération	Poids actuel	Règles	Résultats
23	15	18	1 5/12	39,2	60	Normales	*Guérie. Travaille.*
24	17	22	1 5/12	34,3	55	Normales	*Guérie. Travaille.*
25	16	22	1 4/12	47,1	50	Manquent	*Améliorée.*
26	20			40	58	Manquent	*Guérie. Travaille.*
27	13	14	1 2/12	31,2	34	Manquent	*Améliorée.*
28	15	19	1 1/12	24,6	42	Manquent	*Guérie. Travaille.*
29	16	19	2	40	44,5	Manquent	Echec. 2 fois transplantée.
30	13	16	11/12	35,5	47	Manquent	*Guérie. Travaille.*
31	19	20	11/12	34,9	36	Manquent	*Améliorée.*
32	13	25	11/12	40,7	41	Normales	*Améliorée. Travaille.*
33	20	27	11/12	46,3	47,5	Manquent	Echec ?
34	15	21	10/12	35,5	35,5	Manquent	Echec ?
35	18	19	10/12	35,1	48	Manquent	*Guérie. Travaille.*
36	15	17	9/12	44,3	55,5	Normales	*Guérie. Travaille.*
37	15	16	3/12	29		Manquent	
38	13	16	1/12	46,9		Manquent	
39	14	16	2/12	35,1			

FIGURE 10

Une des malades de KYLIN avant la greffe

FIGURE 11

La même, un an et demi après la greffe

OBSERVATION XL (Vogt)

Maladie de Simmonds sévère avec retentissement sur la sphère génitale : aménorrhée, atrophie des voies génitales externes. Echec de toutes les thérapeutiques. Greffe d'hypophyse de mort-né. Guérison.

Femme de 33 ans. Bien réglée jusqu'à 16 ans. A 17 ans, contracte une grippe sérieuse après laquelle elle devient aménorrhéique. Mariée à 26 ans. Tout fut essayé pour la guérir : différentes préparations hormonales et même l'implantation d'ovaire, mais sans succès. Frigidité totale. Bientôt son psychisme s'en ressentit : dépression, négativisme alors qu'elle était autrefois vive et enjouée.

Le 19 février 1934, la malade nous est amenée : 1 m. 71, poids 39 kgs 700 ; extrêmement maigre. Tous les examens sont normaux :

Hémoglobine : 70 %.

Globules rouges : 4.900.000.

Valeur globulaire : 0,83.

Les *voies génitales externes* sont complètement atrophiées, flétries et sèches. Le vagin peut à peine être franchi par le doigt. Coït impossible. L'examen, extrêmement douloureux, révèle : utérus gros comme une chataigne, ovaires gros comme des haricots *(sic)*.

Examen hormonal des urines : absence d'hormone ovarienne, d'hormone de maturation folliculaire et de maturation du corps jaune.

On tenta d'abord une transfusion sanguine de 400 cc. du sang d'une femme enceinte, puis trois fois 700 c. d'une

solution à 20 % de sucre de raisin et d'insuline intra-veineuse, puis on administra du progynon, du préloban, du prolan, de la thyroïdine, des bains de siège, des bains médicamenteux avec massage, de la diathermie, des ondes courtes, une cure solaire d'altitude, etc...

En 25 jours, on ne gagna que 1 kg. 800. Aucune amélioration de l'état psychique. L'auteur se décida donc à implanter une hypophyse le 16 avril 1934. *Prélevée sur un nouveau-né mâle* décédé à la suite d'une procidence du cordon, elle fut implantée aussitôt dans la musculature de la paroi abdominale. *On fit très attention à ne provoquer aucune hémorragie car celle-ci trouble la prise et la fonction de la glande implantée.*

Le poids, le jour de l'opération, était de 41 kgs 500.

Très vite, l'état psychique et corporel de la malade se modifie. En dix jours, elle gagne 1 kg. 500 sans aucun autre traitement. Dans les trente-deux jours qui suivent, 5 kgs. L'appétit est bon, l'humeur meilleure. Elle redevient vive, alerte, spirituelle, méconnaissable.

En même temps, l'hémoglobine s'élève à 80 %.

Globules rouges : 4.400.000.

Valeur globulaire : 90 %.

Après sa sortie de l'hôpital, elle prend encore, en 93 jours, 4 kgs 500. Entre temps, les rapports sexuels ont pu reprendre qui, pendant de nombreuses années, avaient été physiquement et psychiquement impossibles.

Le 4 octobre 1934, la malade est de nouveau examinée : poids, 52 kgs 500. Pas d'hormone ovarienne dans les urines. Pas d'hormone lutéinisante. Mais 110 unités-souris d'hormone de maturation folliculaire.

Comme il n'existe aucune amélioration du côté des règles, on décide une thérapeutique par le progynon et le proluton. La malade a reçu 1.700.000 unités de progynon en six injections, et sept injections de proluton (180 unités).

Le 5 novembre 1934, les règles apparaissent sans douleurs. Aussitôt, on pratique une seconde cure progynon-proluton. Malheureusement, le proluton vient à manquer. Une seconde menstruation réapparaît cependant 26 jours après et dure un jour et demi.

Modifications importantes du côté de l'appareil génital. Utérus plus gros ; sécrétions cervicales, vagin mieux irrigué et examen moins douloureux qu'autrefois.

On recommence le traitement progynon-proluton et les règles sont désormais régulières. Poids 54 kgs 200. *La malade a donc grossi de 13 kgs en huit mois.*

OBSERVATION XLI (Jentzer) *in extenso*

Maladie de Simmonds guérie par une greffe d'hypophyse de mouton

S. O., écolière, née en 1921.

Antécédents héréditaires : Mère et père bien portants. Enfant unique.

Antécédents personnels : Pendant l'enfance, rougeole. A l'âge de 9 ans, opérée pour une péritonite d'origine appendiculaire, traitement pendant deux mois, guérison. Bonne santé jusqu'à l'année dernière. A cette époque, elle contracte la coqueluche. Depuis cette maladie, l'enfant se sent moins bien, elle grandit mais maigrit, n'a aucun appétit, et

ressent continuellement une sensation de pesanteur, une douleur sourde épigastrique. N'ayant jamais faim, l'enfant mange de moins en moins, elle vomit parfois (vomissements alimentaires) et est chroniquement constipée. Depuis quelques semaines, elle ne se nourrit que de fruits. On la gronde sévèrement de se conduire ainsi, mais aucune punition n'arrive à la faire changer. La malade ne présente ni polydipsie ni polyurie. Réglée à l'âge de 13 ans, elle a eu deux à trois fois de petites pertes, puis actuellement ses règles ont complètement cessé.

Affection actuelle : A la fin de décembre 1935, l'enfant fait un anthrax à l'avant-bras droit, qui s'ouvre et donne un écoulement de pus peu abondant, ne tarissant pas. La plaie progressivement s'élargit et ne présente aucune tendance à se cicatriser. La malade n'a pas de température. Ayant été consulté pour ce cas, nous faisons entrer la malade dans notre service.

Status d'entrée : Enfant de 15 ans, *grande, extrêmement maigre*, d'aspect franchement cachectique ; peau très sèche, épaisse, froide, cyanosée aux extrémités ; système pileux très développé sur tout le corps et les membres. Hypothermie (35° 2-35° 7), pouls lent (54 à 62), régulier. Absence de pannicule adipeux, traits tirés, aspect sénile, musculature extrêmement peu développée, teint pâle ; les muqueuses sont bien colorées. *Poids : 29 kg. 200.*

Mollet droit : 23,5 cm. ; gauche : 23,5 cm. Cuisse droite : 28 cm. ; gauche : 28 cm. Bras droit : 15,5 cm. ; gauche : 15 cm.

Système nerveux : D'une façon générale, tonicité diminuée, réflexes tendineux présents, mais très faibles. Force musculaire minime, réflexes cutanés normaux. Sensibilité et coordination normales. Psychisme : très triste, pessimiste, parle de se suicider.

Système respiratoire : r.a.s.

Système cardiovasculaire : Pouls régulier, lent. Tension artérielle : 8-5 (aucune pigmentation pathologique). Cyanose et refroidissement des extrémités. Cœur : Pas de souffle, bruits purs, bien frappés.

Abdomen : symétrique, excavé. L'abdomen est souple et indolore à la palpation ; côlon descendant légèrement spastique. Constipation. Langue propre, humide. Foie et rate non hypertrophiés. Régions lombaires souples, indolores ; mictions normales, diurèse normale (entre 1200 et 1500 cc. en 24 heures).

Localement : L'enfant présente à la face dorsale de l'avant-bras au tiers inférieur, une plaie de 2 cm. sur 1 cm. environ, peu profonde, à fond sanieux, à bords très irréguliers, légèrement anfractueux ; la plaie est peu douloureuse. Pas d'adénopathie axillaire. Petit furoncle de l'aile droite du nez. Pansement au Grémy, rayons ultra-violets locaux et généraux.

Urines : Dans le sédiment, nombreux phosphates.

Sang : r. d. p., à part une forte lymphocytose de 37 %. Réactions sérologiques tuberculeuses et luétiques : négatives. Urée : 0,60 ‰. Glycémie : 1,14 ‰.

19-3-36. — Radiographie du crâne, rien de pathologique. Selle turcique petite, contours nets.

20-3-36. — Métabolisme de base : — 24,7 %.

23-3-36. — Transit baryté : Viscéroptose et atonie gastrique.

25-3-36. — On commence un traitement par extraits glandulaires : Cortigène, extrait total d'hypophyse Choay, ovoglandol, thyroxine. On essaye d'alimenter la petite malade : alimentation mixte.

15-3-36. — Vitesse circulatoire : $CaCl^2$ à 50 %, injection au pli du coude gauche : Sensation de chaleur dans la bouche 40" après la fin de l'injection (0,5 cc.).

31-3-36. — Anthrax du nez guéri. Anthrax de l'avant-bras en bonne voie de cicatrisation. Après une semaine de traitement aux extraits glandulaires, *l'enfant a maigri de 1 kg. 200*, la tension artérielle est de 7—4. Oscillations minimes. L'enfant est difficile, feint de manger, mais en réalité « triche » et jette la nourriture. On arrête la thyroxine et on commence à donner à la malade des lavements nutritifs.

4-4-36. — Lavements bien supportés. Radioscopie pulmonaire et cardiaque. Poumons : Les deux plages pulmonaires sont claires. Les sommets s'éclairent à la toux. Sinus libres. Coupoles diaphragmatiques régulières, motilité normale. Hiles moyennement chargés. Aucune image suspecte. Cœur allongé sans augmentation appréciable de ses cavités, plutôt petit. Hyperglycémie provoquée, avant : 1,13 ; 1) 1,23 ; 2) 1,31 ; 3) 1,39 ; 4) 1,25. En résumé, ascension lente avec maximum atteint à la troisième demi-heure. Probablement ralentissement de l'absorption à la suite du ralentissement circulatoire. *La malade continue à employer toutes les ruses pour éviter les repas, feignant de manger et rejetant aussitôt après, les mets ingérés.*

8-4-36. — On décide d'entreprendre un traitement par les extraits hypophysaires par voie parentérale. A l'instar des auteurs allemands, on choisit le Prolan. On se propose d'établir un cycle dans le traitement, en donnant d'abord une série d'extraits hypophysaires, puis en usant des glandes secondairement atteintes : surrénale, ovaire, thyroïde, etc...

15-4-36. — Examens de laboratoire. — Calcium : 65 mg. Glycémie à jeun : 0,62. Epreuve au cortigène : Après

deux heures, à la suite d'une injection de cortigène Richter, la glycémie monte à 0,70. Cette différence (0,08) parle en faveur d'une insuffisance de la surrénale, ce qui cadre d'ailleurs fort bien avec l'hypotension et les troubles circulatoires de la périphérie. On commence une série de glucose intraveineux (300) bien supportée.

18-4-36. — Reprise du traitement pluriglandulaire, cortigène, ovoglandol pluriglandulaire Choay.

20-4-3. — Le poids se maintient à 28 kgs. L'état général semble amélioré.

25-4-36. — Il semble qu'on entre dans une phase où la température devient normale. En effet, alors qu'auparavant on ne dépassait le soir presque jamais 37°, on obtient actuellement 37° 4—37° 3. Le traitement pluriglandulaire améliore nettement la malade.

28-4-36. — *La petite malade présente tous les signes de cachexie hypophysaire* : Amaigrissement (28 kg.), aménorrhée, métabolisme de base abaissé (— 27), hypotension (8—5), tendance à l'hypoglycémie (0,60—0,70), anorexie, abaissement du calcium (65 au lieu de 90 à 110), hypothermie (35°), ralentissement du pouls (50 à 60), acrocyanose, extrémités froides, vomissements, troubles du caractère, anémie (3.500.000 G.R.), lymphocytose (37 %). Il s'agit donc d'une maladie de Simmonds, survenue après une maladie infectieuse (coqueluche)

Nous proposons une greffe d'hypophyse de mouton et nous cessons toute injection parentérale d'extraits hypophysaires pendant une quinzaine de jours, afin d'obtenir un état de besoin de l'organisme qui influencera d'une façon favorable la reprise de la greffe.

16-4-36. — Intervention (opérateur : Jentzer, assistant : Junet). Greffe d'une hypophyse de mouton dans *le muscle*

grand droit de l'abdomen. Narcose à l'évipan. Incision sur le muscle grand droit. On ouvre la gaine et, avec une pince de Kocher, *on écarte les fibres musculaires en haut et en bas.* WEYENETH, tout à fait aseptiquement, prend *l'hypo-*

FIG. 12.

Avant la greffe : 11 avril 1936.

physe d'un mouton qui vient d'être tué. L'opérateur la divise en deux et introduit un morceau en haut et un autre en bas. Fermeture.

17-4-36. — L'intervention a été bien supportée.

20-4-36. — Cicatrisation per primam — malgré que la petite malade ne reçoive plus aucun extrait glandulaire. Pouls plus rapide, souvent au-dessus de 100.

30-5-36. — L'état général se maintient bon. Métabolisme de base — 32 %. Glycémie : 0,75 ‰. Sang, r.d.p.

26-5-36. — Le caractère de la malade devient plus gai et vif, elle n'est plus apathique, elle n'a plus de cyanose ni de froideur des extrémités.

4-6-36. — La malade quitte la clinique. Etat général relativement bon. L'enfant mange plus facilement, ne se plaint de rien, augmente régulièrement de poids. Elle reviendra chaque semaine en vue d'un contrôle.

10-7-36. — La malade est très améliorée, elle pèse 38 kilos, est vive, raconte qu'à la maison elle veut tout faire. Elle travaille tant qu'elle se fait gronder par ses parents.

La malade part pour Berne et travaille là-bas dans un restaurant du matin au soir avec beaucoup d'énergie, sans être jamais fatiguée.

9-12-36. — La malade a encore augmenté de poids. Elle a, dit-elle, un appétit féroce. Elle est très gaie, et n'a, depuis trois mois, plus jamais eu le dégoût de vivre. Elle n'a plus jamais froid.

Fin janvier 1937. — Poids : 41 kg. 200 (augmentation de 13 kg. 200). Persistance de l'aménorrhée. Augmentation du volume des seins. Métabolisme : — 34 %. La température est actuellement de 37°2 — 37°4 (avant, au-dessous de 37°). Glycémie normale : 0,99 (avant 0,62). Glycémie

provoquée se rapproche de la normale. Tension artérielle 10 — 5 1/2 (avant 7 — 4). Pouls 70 (avant 30 à 60). Mains et pieds chauds. L'appétit est bon. Grosse amélioration du caractere, beaucoup plus gaie et beaucoup plus active. Per-

Fig. 13.

Neuf mois après la greffe : 29 janvier 1937.

sistance d'une légère anémie : 3.767.000 rouges. La lymphocytose a fortement diminué, actuellement 15 % (avant 37 %). Polynucléose 85. Vitesse de sédimentation légèrement accéléré : 13 — 30. Calcium : 110 mg. (avant, 65). Vitesse de circulation : 13" (avant 44"), après injection de 1 cc. de chlorure de calcium à 10 %, elle a une sensation de chaleur dans la bouche, soit 7,4 cm. à la seconde.

OBSERVATION XLII

(Walter Constantin Meyer)

Maladie de Simmonds.

Greffe hétéroplastique. Amélioration

Femme âgée de 42 ans. Malgré un traitement combiné de préhypophyse et de pancortex, continue à maigrir. N'absorbe que 43 calories par jour.

Après l'implantation, au bout de 14 jours, l'appétit augmente. Elle absorbe 1.770 calories par jour et passe de 36 à 40 kgs.

OBSERVATION XLIII

(Walter Constantin Meyer)

Maladie de Simmonds.

Greffe hétéroplastique

Femme de 27 ans, améliorée par la pré-hypophyse. Après l'implantation, chute de poids, puis augmentation importante. *Quinze jours après, elle passe de 46 à 54 kgs.*

OBSERVATION XLIV

(Walter Constantin Meyer)

Jeune fille de 15 ans. Malgré un traitement énergique par préhypophyse, pancortex et menformon, la cachexie allait augmentant, l'appétit était de plus en plus faible.

Quatorze jours après la greffe, l'appétit est meilleur, et le poids est passé de 32 *à* 38 *kgs en deux mois.*

OBSERVATION XLV

(Ehrardt et Kittel)

Femme de 30 ans de grande taille. A maigri, en quelques mois, de 16 kgs et pèse, à l'heure actuelle, 49 kgs. Parfaitement réglée jusqu'à 26 ans. Depuis, menstruations irrégulières tous les deux ou trois mois, très faibles. Amenorrhée complète depuis six mois.

Mariée depuis quatre ans, sans enfants.

L'examen gynécologique ne révèle rien de particulier.

A déjà été traitée sans succès par de grosses doses de progynon et de prolan. Aussi, les auteurs décident d'implanter deux hypophyses de bœuf et de compléter ce traitement par la transfusion de 500 cc. de sang de femme enceinte.

Dans les jours qui suivent, elle a l'impression d'un changement profond de son organisme. En même temps, elle devient plus capricieuse, parfois discordante et sujette à des crises de larmes. Tout ceci rentre dans l'ordre en huit jours.

Quatre semaines après, on la revoit : les règles ont réapparu. Elle a augmenté de 5 kgs. Elle se sent active, fraîche. L'implantation est encore trop récente pour juger de son action sur la stérilité.

OBSERVATION XLVI

(Ehrardt et Kittel)

Femme de 28 ans. Consulte en octobre 1935 parce que, après un curettage pour fausse-couche effectué en 1934, ses règles n'ont pas réapparu et parce qu'elle a maigri, depuis, de 19 kgs. Elle se sent faible, déprimée, a du abandonner son travail. En outre, elle perd ses cheveux par grosses touffes. L'examen révèle des organes génitaux à peu près normaux.

On tente d'abord un traitement au prolan pendant quatre semaines. Le résultat, après trois mois, reste nul et l'on en vient à l'implantation hypophysaire.

Les deux premières hypophyses implantées furent éliminées en partie au bout de 14 jours. Néanmoins, l'amélioration de l'état général fut indubitable. En quatre semaines, elle augmenta de 3 kgs et reprit en partie son activité.

Sept semaines après, nouvelle implantation de trois hypophyses dans le grand droit de l'abdomen. Cicatrisation per primam. L'effet fut remarquable. La patiente devint florissante. Elle mangeait de grand appétit, était contente de travailler, confiante en soi.

Gain pondéral 4 kgs. Cependant, reste aménorrhéique.

OBSERVATION XLVII

(Ehrardt et Kittel)

Femme de 60 ans. Vue en 1930 dans un état déplorable. En l'espace de quelques mois, elle a maigri considérablement et pèse, à l'heure actuelle, 37 kgs. Elle peut à peine se tenir sur ses jambes. Les poils axillaires ont complètement disparu. *Il s'agit d'une cachexie hypophysaire typique.*

Les auteurs implantent trois hypophyses de bœuf et prescrivent, en outre, une cure de préhormone préparée d'abord avec des glandes fraiches, puis plus tard extraite d'urines de femmes enceintes.

Le résultat fut remarquable. Le poids augmenta. L'apathie disparut et la femme put, après quelques mois, reprendre ses travaux de ménage.

Six mois après la greffe, elle pèse 45 kgs ; un an après, 49 kgs (soit un gain de 12 kilogs). Les poils axillaires poussèrent à nouveau. Toutefois, la préhormone devait être administrée d'une façon continue. En suspendant le traitement, la malade recommençait à maigrir et ne pouvait plus travailler.

Cette observation doit être considérée comme un échec puisque les troubles réapparaissaient dès qu'était arrêtée l'administration d'extraits.

OBSERVATION XLVIII

(Ehrardt et Kittel)

Femme de 22 ans, bien portante jusqu'en 1933. Pesait 62 kgs, était bien réglée. Progressivement, elle maigrit, se fatigue plus vite, est abattue. Bientôt elle ne peut plus

exercer son métier de commerçante. En même temps, les règles s'espacent et disparaissent complètement en février 1934.

Examinée en janvier 1936 : légère hypoplasie de l'utérus. On tente d'abord de la traiter par le progynon à hautes doses, puis par le prolan et la préhormone, mais sans succès.

En février 1936, implantation de deux hypophyses.

Au début, l'influence thérapeutique fut favorable sur l'état général. Elle augmenta de 5 *kgs*. Elle se sentait plus vive, plus forte, put reprendre son métier après huit semaines. Toutefois, les règles ne réapparurent pas.

Six mois après l'implantation, on apprit qu'elle s'était suicidée. Un oncle s'était déjà suicidé dans la famille, et tout en ne voyant là très probablement qu'une simple coïncidence, les auteurs conseillent de poser avec prudence les indications de la greffe chez les individus psychiquement instables.

OBSERVATION XLIX

(Waldorp)

Waldorp signale sans beaucoup de détails l'observation d'un homme atteint de syndrome de Simmonds, chez qui il obtint, par l'implantation d'hypophyse de bœuf, un résultat très notable : amélioration de l'état général, normalisation de la pression artérielle, croissance de la barbe et des poils, amélioration de l'anémie, accroissement des capacités psychiques et sexuelles.

B. **Aménorrhées et insuffisances ovariennes d'origine hypophysaire**

OBSERVATION I (Ehrhardt & Kittel)

Femme de 26 ans. Vient consulter en 1927. Réglée à 16 ans, elle n'a vu depuis cette date apparaître que 8 à 10 fois ses menstruations, toujours très brèves, durant à peine quelques heures. De plus, au cours de ces dernières années, sa voix est devenue grave et au niveau du visage, des cuisses et des jambes est apparue une pilosité croissante. Elle est obligée, à l'heure actuelle, de se raser tous les 3 ou 4 jours.

A l'examen gynécologique, petit utérus hypoplasié.

Le 12 janvier 1928, on lui implante une hypophyse de bœuf.

Trois semaines après : utérus gros comme le poing, ovaires palpables.

La femme souffrant d'une appendicite chronique, on pratique une appendicectomie : l'utérus est *gros, très hyperhémié*, atteint même par places une coloration rouge brunâtre. Les ovaires sont plus gros que la normale, parsemés de nombreux kystes folliculaires gros et petits. On fait une biopsie de l'ovaire et on enlève un appendice rétro-cœcal fixé et chroniquement enflammé.

L'examen de la biopsie ovarienne (Professeur Aschoff) montre : « Présence de nombreux follicules primordiaux et de nombreux follicules mûrs. On ne comprend pas pourquoi ces follicules n'ont pas éclaté. Il n'existe aucun corps jaune »

Huit semaines après l'implantation, pour la première fois depuis un an, survient une menstruation tout à fait normale en abondance et en durée qui se reproduit 4 et 8 semaines après

Un mois plus tard, la malade revient consulter car elle se croit enceinte L'examen confirme son impression. La grossesse évolue normalement et en mars 1929 elle accouche d'un enfant bien constitué pesant 2 kgs 440.

Depuis l'implantation sa voix s'est éclaircie, a pris une tonalité plus élevée ; la pilosité de son visage a nettement regressé. Elle n'est plus obligée de se raser que tous les 15 jours.

Les auteurs apportent les résultats négatifs de trois autres implantations : l'une pour atrophie génitale considérable avec aménorrhée chez une psychique paranoïde chronique ; l'autre, pour aplasie vaginale avec développement rudimentaire des organes génitaux internes ; la troisième, pour aménorrhée secondaire à une irradiation trop poussée des ovaires pour polyménorrhée. Il est évident que, dans les deux premiers cas tout au moins, il n'y avait pas grand'chose à attendre de la greffe.

OBSERVATION II (Pende)

Femme de 67 ans, ménopausée depuis 22 ans, veuve sans enfants. Souffrait d'otosclérose dont l'aggravation rapide lui interdisait de continuer à donner des leçons de chant.

Greffe polyglandulaire de thyroïde-parathyroïde, ovaire et hypophyse de macaque dans le tissu cellulaire rétro-mammaire.

Dans les 7 jours qui suivent, elle perd 7 kgs. Elle est « comme agitée par quelque chose qu'elle ne peut expliquer ». 25 jours après : douleurs lombaires, congestion des parties génitales, puis menstruation qui dure 3 jours et se reproduit ensuite tous les 28 jours, normale en abondance et en durée. En même temps, elle se sent plus vive, plus euphorique.

OBSERVATION III (Waldorp)

Femme de 26 ans, célibataire, vue pour la première fois en juillet 1935 pour *insuffisance génitale d'origine hypophysaire et alopécie.*

Père mort paralytique. La mère, morte cardiaque, a eu un avortement spontané et 4 enfants : l'un est mort de tuberculose pulmonaire ; les autres sont vivants et bien portants.

Antécédents personnels : réglée à 14 ans (type 3/30). Règles rares, indolores. A 18 ans et demi s'installe une aménorrhée qui dure encore à l'heure actuelle, c'est-à-dire depuis 8 ans. Pendant cette période, elle a grossi de 16 kgs et a perdu progressivement ses cheveux De plus, depuis un an, tous les mois surviennent des bouffées de chaleur, accompagnées de bourdonnements d'oreille, de nausées, de vomissements et d'asthénie profonde.

A l'examen : taille 1 m 45. Adiposité discrète, surtout localisée à l'abdomen et aux cuisses. Peau blanche, satinée, sans duvet sur le visage et le tronc. Hypertrichose des jambes.

Le cuir chevelu est complètement dégarni dans la région temporo-occipitale. Les quelques cheveux qui persistent sont secs, courts, cassants.

Examen ophtalmologique : acuité visuelle : OD 1/4 : OG 1/17. Champ visuel légèrement rétréci dans les deux quadrants supérieurs.

T. A. 15-11.

B. W. et Kahn négatifs dans le sang.

Selle turcique petite.

Urines normales.

Glycémie 1 gr.

Examen gynécologique : organes génitaux externes normalement développés. Hymen perméable. Col conique infantile, orifice de nullipare. L'utérus est en anteflexion et petit. Les annexes ne sont pas palpables.

Le 30 juillet 1935 : implantation dans le quadriceps droit d'une hypophyse entière de jeune taureau (les 2 lobes). Le tissu cellulaire suppure, retardant la cicatrisation de 7 jours.

Quinze jours après l'implantation, la malade présente des règles d'une durée de cinq jours, abondantes pendant les deux premiers jours, puis plus faibles.

Le 7 septembre, c'est-à-dire 24 jours après ses premières règles, seconde menstruation de caractère identique.

Le 6 octobre, soit 29 jours après, troisième menstruation, un peu plus abondante que les deux premières.

Le 29 octobre, menstruation normale.

En décembre 1935, nouvelle implantation dans l'espoir d'obtenir un effet sur la croissance des cheveux. Ceux-ci repoussent lentement. Leur qualité et leur quantité sont sensiblement supérieures à ce qu'elles étaient avant le traitement.

Enfin, *en juillet* 1938, on fait une nouvelle implantation car depuis quelques mois les menstruations sont plus brèves. Elles redeviennent alors normales (durée cinq jours) et se succèdent régulièrement jusqu'à l'heure actuelle (l'article est écrit en juin 1939).

Bouffées de chaleur, nausées, vomissements, bourdonnements d'oreille et asthénie ont disparu. L'examen gynécologique révèle une augmentation sensible du volume de l'utérus.

OBSERVATION IV (Waldorp)

Jeune fille de 19 ans, admise le 12 août 1936 pour insuffisance gonadale avec aménorrhée d'origine hypophysaire. Subit deux implantations : le 4 septembre 1936 et le 11 juin 1937.

L'aménorrhée est rebelle à tout traitement (apoïdine et progynon à 50.000 unités). Après la seconde implantation, associée à 4 injections de progynon (10.000 unités), menstruation.

OBSERVATION V (Waldorp)

Jeune fille de 23 ans, admise le 20 juin 1936 pour hypogonadisme avec aménorrhée d'origine hypophysaire. Subit une implantation le 25 juin 1937.

Trois mois et demi après l'implantation, suivie d'injections d'apoïdine et de progynon (10.000 unités), menstruation peu abondante.

OBSERVATION VI (Waldorp)

Jeune fille de 25 ans, admise le 31 mai 1935 pour aménorrhée prolongée et psychasthénie.

A l'examen, on relève : aménorrhée, augmentation de poids, chute des cheveux et des sourcils ; somnolence, engourdissement cérébral.

On lui avait auparavant administré 50.000 unités de progynon, de proluton et des préparations d'antéhypophyse, sans résultat. Après la seconde implantation, *réapparition des règles et amélioration de l'état général.*

C. Diabète insipide

OBSERVATION I (Von Matolay)

Homme de 25 ans qui buvait 25 à 30 litres d'eau, urinait autant. Echec du traitement médicamenteux habituel.

Le 31 mai 1935 transplantation d'une hypophyse de jeune veau (6 à 8 semaines) dans la partie postérieure de la gaîne du grand droit.

Résultat extraordinaire : le jour de l'opération le malade boit 5 litres et en évacue 3. Le deuxième jour, il boit 2 l 130 et urine 3 l 300. L'équilibre s'établit par la suite autour de 3 litres bus et urinés.

Cette amélioration se maintient 11 mois. Au bout de ce temps, la quantité d'urine s'élève à nouveau et atteint 15 litres.

Nouvelle transplantation. Guérison de la plaie per primam. La quantité d'urine tombe aussitôt après l'opération et bientôt se maintient à 3 litres.

Après une pause de 3 mois, la quantité s'élève à nouveau et atteint 10 à 14 litres.

Nouvelle transplantation. Amélioration aussi nette que les fois précédentes mais qui, cette fois, est durable. *Un an après n'urine que 3 à 6 litres et se sent bien.*

OBSERVATION II (Von Matolay)

Homme de 28 ans. Depuis 15 mois, urine de 5 à 13 litres. Densité des urines 1003. Après administration d'extraits hypophysaires la quantité d'urine tombe à 3 l 500.

Transplantation le 13 décembre 1935. Les urines se maintiennent à 2 litres. Mais huit semaines plus tard, il urine à nouveau 9 à 10 litres.

Revient le 21 décembre 1936. Nouvelle transplantation. Les urines tombent à 1 litre et demi. *La guérison se maintient encore* (1938).

OBSERVATION III (Von Matolay)

Enfant de 7 ans qui voit se développer après une scarlatine contractée en 1935 un diabète insipide des plus nets. Quantité d'urines par 24 heures : 6 à 8 litres. Densité 1001. La même quantité d'eau était absorbée.

Le traitement médicamenteux donne peu de résultats.

Le 25 avril 1936 : transplantation suivant la technique habituelle ; le deuxième jour, la quantité d'urines tombe à 1 l 700, puis les jours suivants à un litre, cinq jours après à 500 cl. Deux semaines après l'opération, la quantité d'urines commence à augmenter, la plaie devient douloureuse et le transplant est éliminé.

La poudre d'hypophyse administrée par la suite se révéla efficace puisque les urines ne dépassèrent plus 1 l 500. L'enfant se sentait bien.

OBSERVATION IV (Von Matolay)

Fille de 8 ans. Absorbe et urine de 8 à 9 litres. L'administration de poudre d'hypophyse à haute dose fait tomber la quantité d'urines à 3 l. 500. Mais, au bout de quelque temps, la thérapeutique post-hypophysaire *perd à peu près toute action.*

Transplantation le 29 avril 1930.

Au début la quantité d'urines tombe à 900 cl. par jour. Nous vous montrons le transplant en charnu. Deuxième transplantation : la quantité d'urine tombe à 1 l 300 persiste 10 mois, et l'enfant se trouve bien. Puis la quantité augmente à nouveau.

OBSERVATION V (Von Matolay)

Fillette de 7 ans. Depuis sept à huit mois, urine 5 à 6 litres. Boit en proportion. La poudre d'hypophyse n'a aucune action. Transplantation le 15 décembre 1930. Cautérisation de la plaie par pression. La quantité d'urines tombe à 700, puis 300 cl. L'enfant ne boit plus que 200 cl.

Depuis on ne la quantité d'urine n'a pas dépassé 1 l 300 à 2 litres.

OBSERVATION VI (Von Matolay)

Femme de 31 ans. Depuis 4 ans urine 15 à 16 litres. Malgré un traitement opothérapique depuis deux mois la quantité d'urines ne tombe que d'un à deux litres.

Transplantation le 13 mars 1928. Les urines tombent le lendemain à 700 puis 300 cl. La malade quitte la clinique urinant 1 l 300.

OBSERVATION VII (Hirsch)

Malade de 19 ans buvant et urinant 3 à 5 litres. Polakiurie pénible des nuits. 1m03. Poils axillaires et pubiens en ... Organes génitaux hypoplasiés. Radiographie de la selle turcique normale. Examen des yeux : normal.

Hirsch implante avec les Professeurs Breitner et Schoenbauer deux hypophyses de brebis : au cours de la première semaine, la quantité d'urine s'abaisse à 1 l 500. Le poids spécifique s'élève à 1026 mais retombe bientôt à 1009. Quatorze jours après, l'état de la malade était le même qu'avant l'opération. A noter que l'implantation fut suivie d'un trajet fistuleux.

Un an et demi après la malade mourut brusquement. L'autopsie pratiquée par le Professeur Chiari révéla une selle turcique normale mais d'où affleurait un kyste gros comme un œuf de pigeon, bombant contre la région du tubercule cendré et la lumière du III[e] ventricule.

OBSERVATION VIII (Hirsch)

Homme de 55 ans qui, à la suite d'une chute d'une échelle, voit apparaître un diabète insipide : urine jusqu'à 15 litres. Densité 1005.

Le 13 décembre 1932, on lui implante dans la gaîne du grand droit de l'abdomen le lobe postérieur d'une hypophyse prélevée sur une malade qui vient de succomber dans le service en état d'ébriété et qui présente le même groupe sanguin que le diabétique. Le lobe antérieur est implanté à un nain.

Dans les jours qui suivent, le malade urine un litre avec une densité de 1025. Pendant les dix semaines qu'il reste en observation dans le service du Professeur Eppinger, la quantité d'urines oscille entre 600 cl. et 2 litres avec une densité de 1019. L'épreuve de concentration donne une densité de 1025, l'épreuve hydrique, avec une quantité de 800 cl., une densité de 1008.

Immédiatement après son évacuation, le malade qui jusqu'alors n'était pas buveur, devint alcoolique. Une cure de désintoxication le guérit facilement.

En mars 1935, c'est-à-dire 2 ans et demi après l'implantation, le malade fut soumis à un examen minutieux dans le service du Professeur Eppinger. Il urinait en moyenne de 1500 à 1500 cl. et au maximum 3.600 cl. Densité de 1005 à 1015 ; l'épreuve de concentration donnant 1021 et l'épreuve de l'eau 1004.

OBSERVATION IX (Rissel)

Transplantation d'hypophyse dans le diabète insipide

Femme de 39 ans, présentant les antécédents suivants : père mort à 77 ans d'un cancer gastrique ; mère morte à 52 ans d'une affection inconnue. Un frère mort dans l'enfance, une sœur bien portante.

Dans son enfance, scarlatine, rougeole, varicelle et coqueluche. Après son premier accouchement, en 1921, affection pulmonaire d'origine spécifique. Est envoyée à la campagne et se rétablit complètement de ses troubles pulmonaires. Au cours des années suivantes, à part des angines et des refroidissements fréquents, elle reste tout à fait bien portante.

En été 1935, sans aucune raison, la malade souffre d'une soif progressivement croissante et commence à absorber de grosses quantités de liquide. Au début, elle buvait 4 à 5 litres d'eau par jour, puis ces quantités s'élevèrent *jusqu'à 15 litres*. Dans la même mesure s'élevèrent aussi les quantités d'urines. Les divers essais thérapeutiques : préparations

hormonales, irradiations de l'hypophyse, etc... n'apportèrent à la malade aucun soulagement appréciable ; seules les prises nasales d'hypophyse abaissaient la quantité d'urines à 4-5 litres par jour. Au cours des derniers mois, la malade souffrait de céphalées violentes, était très fatiguée et abattue. Elle avouait d'autre part perdre la mémoire. Aucune affection vénérienne. L'appétit était conservé, les selles régulières. Le sommeil était troublé par le besoin de boire.

Réglée à 13 ans, toujours irrégulièrement tous les 2-3 mois ; ménopause à 35 ans. Depuis, elle a grossi d'environ 20 kgs.

A l'examen, on trouve : taille au-dessous de la normale avec une bonne ossature, un pannicule adipeux abondant, une peau sèche et dure, de consistance pâteuse, des ongles un peu friables.

Les quantités d'urines quotidiennes sont de 7 à 9 litres. Etant donné que la malade perd toujours un peu d'urine, ces quantités doivent être encore plus élevées. La densité de l'urine ne révèle rien de particulier.

Formule sanguine :

4,1 millions d'hématies.

7.000 leucocytes.

Formule différentielle :

63 % de polynucléaires.

29 % de lymphocytes.

6 % de monocytes.

2 % d'éosinophiles.

L'azote résiduel : 29 mg %.

La cholestérine : 174 mg %.

Chlorures dans le sérum : 323 mg %.

L'azote total : 1261 mg %.

La glycémie : 87 mg %.

La sédimentation sanguine de 7 mm en une heure d'après Westergre.

Le métabolisme basal : — 22.

Au point de vue gynécologique, aménorrhée secondaire.

Fond d'œil normal.

Wassermann dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien négatif.

La pression artérielle est à 120/80 mm. de Hg.

Par absorption de poudre à priser d'hypophyse — 0 gr 5 quotidiennement — la quantité d'urines s'abaisse à 4-5 litres par jour sans que la concentration de l'urine s'élève au-dessus de 1010.

On conseille alors à la malade une transplantation d'hypophyse. Par l'intermédiaire de la firme « Wiener Fleischbanke A. G. » on fournit à l'auteur, 10 minutes après leur abattage, deux têtes de veau. On prélève les hypophyses de ces deux animaux d'une manière stérile, et on les introduit sous l'aponévrose du muscle droit abdominal.

Déjà le lendemain la patiente n'urine que 1500 cl. La sensation de soif a disparu. La glycémie tombe à 43 mg % et la malade présente un état d'agitation particulier, vraisemblablement secondaire à l'hypoglycémie. Au troisième jour de l'opération, la glycémie était à 55 mg % ; la quantité d'urines de 800 cl., avec une densité de 1033.

Comme la malade présentait encore des troubles psychiques, on donne de grosses quantités de dextrose par voie intra-veineuse à la suite desquelles elle se remonte aussitôt.

Quatre jours après l'intervention, la glycémie était à 76 mg. %. Au cinquième jour, la pression artérielle s'élève de 120 à 140 mm. de Hg. En même temps, pour la première fois depuis cinq ans, surviennent à nouveau les règles. Quatorze jours après l'opération, la patiente a ses idées complètement claires, les quantités d'urines oscillent autour de 1400 cl. Une fois seulement, à la suite d'une plus grosse quantité de dextrose à 40 % par voie intra-veineuse, la quantité d'urines s'éleva jusqu'à 2000 cl.

L'auteur n'indique pas combien de temps la malade a été suivie.

OBSERVATION X (Sacorrafos)

Jeune homme de 28 ans. Polydipsie : 12 litres. Polyurie : 14 à 16 litres, qui l'empêchait de dormir. Idées de suicide. Poids spécifique des urines 1001.

Ce malade vivait « entre un seau d'eau et un vase de nuit ».

Réponse très nette aux injections de post-hypophyse, mais effet très passager. Obligation d'en faire 2 à 3 par jour.

Transplantation d'une hypophyse de veau dans la gaîne du grand droit après l'avoir divisée en deux parties.

Dans les premières 24 heures, la quantité d'urines tombe à 300 gr. alors que les injections de post-hypophyse ne pouvaient pas la faire descendre au-dessous de 2.500 gr. La

quantité de liquide bu et uriné oscille pendant 15 jours entre un litre et 1 l 5, puis s'équilibre aux environs de 6 litres bus et 10 litres urinés.

Examens de laboratoire :

Elévation de la tension artérielle, qui passe après 10 jours de 9-7 à 12-7.

Cholestérol de 2,50 à 3,50.

Albumine du sérum de 106 à 81.

Réserve alcaline (Van Slyke) : 49 à 35,50.

OBSERVATION XI (Rueder & Wolf)

Femme de 29 ans est admise sans connaissance après avoir absorbé dans un but de suicide 10 comprimés de Véronal et 9 comprimés d'Eukodal. A son réveil, la soif intense dont elle se plaint et la découverte dans son sac d'une ampoule de pituitrine font rapidement poser le diagnostic de diabète insipide.

Antécédents héréditaires : rien à signaler. Antécédents personnels : enfant souvent maladive, rougeole, rachitisme. N'aurait marché qu'à 4 ans. Jeune fille a toujours été bien portante. Réglée à partir de 15 ans très régulièrement.

A 21 ans (février 1924), la malade a eu un accouchement normal. Cinq mois après elle commence à souffrir d'une soif intense et présente une très forte polyurie. En même temps, apparition d'une très grande faiblesse, d'abattement et d'amaigrissement. Sur avis d'un médecin, elle se fit elle-même des injections de pituitrine qui n'améliorèrent que peu son état. Elle continuait en effet à boire de 5 à 7 litres par jour. Sans médication, elle était obligée de boire « par seaux »

A l'heure actuelle, elle est enceinte de 5 mois, et depuis le début de la grossesse tous ces troubles ont considérablement augmenté.

Les auteurs notent que l'existence de ce diabète insipide, par le « lavage » rapide de l'organisme qu'il imposa, a réduit au minimum les risques d'intoxication. Les grosses quantités de Véronal et d'Eukodal absorbées ont été très rapidement éliminées.

L'examen complet ne révéla rien de spécial. En particulier aucun signe de tumeur hypophysaire. B. W. négatif. Urines : pas d'albumine, pas de sucre, *Quantité : 7 à 12 litres par jour avec absorption correspondante de liquide.* Densité 1001. Hypochlorurie.

La médication post-hypophysaire se montrait active mais à doses élevées : avec une injection de Pituigan toutes les heures, on arrivait à réduire à 4 litres par jour la polyurie, et à élever la densité à 1020.

La malade supporta bien les quatre derniers mois de sa grossesse. A noter que les doses massives de pituitrine n'eurent aucune influence nocive sur son évolution.

Après l'accouchement, qui se fit normalement, les troubles persistèrent exactement comme par le passé ; et malgré de fréquentes prises nasales de poudre de post-hypophyse, la patiente devait boire 5 litres à 5 l. 1/2.

Les auteurs décidèrent donc une implantation d'hypophyse.

Quelques jours avant l'intervention, ils pratiquèrent avec l'urine une réaction d'Ascheim Zondek sur des souris de 4 semaines pesant 6 à 7 gr. La réaction fut beaucoup moins prononcée qu'avec des urines de femme normale : pas d'augmentation des annexes ni de l'utérus.

Le jour de l'intervention, ils placèrent dans un termophore l'hypophyse d'une génisse saine, envoyée de l'abattoir dans une solution de Normasol à 37° et prélevée d'une manière absolument aseptique. Entre l'extirpation de l'hypophyse et son implantation dans la salle d'opération, il ne s'écoula pas plus de 25 minutes. L'implantation se fit dans la cavité de Retzius.

La petite intervention fut très bien supportée par la malade qui se réveilla très rapidement.

Le jour de l'opération et les trois jours suivants, elle prit trois fois un 1 cc. de Physormone et n'absorba que 1 litre de liquide. Malgré l'anesthésie cette quantité suffit. La malade était heureuse d'être débarassée de sa soif. La guérison se fit sans incidents. La quantité quotidienne de liquide se maintint à 1.000 cl. et l'on n'administra plus que 2 cc. de Physormone. Cette modification n'influença pas l'absorption des liquides. Au 18e jour de l'opération, on ne prescrivait qu'une seringue de Physormone et la quantité de liquide absorbée sous un contrôle des plus sévères fut de 1.500 cl. A partir du 20e jour, *on cessa toute injection sans que la sensation de soif de la malade fût augmentée.*

Déjà 9 jours après, la femme était levée et travaillait dans le service sans présenter la moindre manifestation de fatigue ou d'épuisement, alors que précédemment ces troubles apparaissaient très rapidement. Il ne s'agissait pas d'un réflexe psychique comme le démontra la réaction d'Ascheim-Zondek faite le 11e jour après l'opération. Chez la plupart des souris femelles pesant 6-7 grs, le vagin était ouvert, l'utérus et les ovaires gros ; on trouva un follicule normal. Il s'agissait ainsi de manifestations identiques à celles que l'on observe avec l'urine de femme normale et on démontra ainsi qu'au moins le lobe antérieur excrétait

son hormone et que l'organisme avait commencé à résorber le tissu hypophysaire hétérogène.

Au 28e jour elle quitte le service, buvant et urinant 1 l. 5 et se portant tout à fait bien. La densité des urines oscillait entre 1010 et 1015. Une légère hypochlorurie persistait.

L'amélioration se maintint 4 *mois et demi*. Puis, progressivement soif et polyurie firent leur réapparition. Et 7 mois après l'intervention, l'état était sensiblement le même qu'avant.

OBSERVATION XII (Kylin)

Jeune fille de 22 ans. Aucun antécédent digne d'intérêt. Depuis deux mois polyurie à 5 litres et polydipsie. Métabolisme de base + 10 %. Selle turcique normale. Fond d'œil normal.

Le 23 mai 1939 ; injection dans la masse des muscles fessiers d'hypophyse finement divisée (à l'aide d'un gros trocard).

Le lendemain la quantité d'urines émises tombe à 800 grammes, descend même quelques jours après à 600 grs et se maintient encore à moins d'un litre deux mois après.

OBSERVATION XIII (Waldorp)

Femme de 38 ans, vue pour la première fois en décembre 1934.

Antécédents : née à terme. Rougeole dans l'enfance. A 23 ans, grossesse extra-utérine. A 31 ans, appendicectomie et ligature des trompes. Puberté à 16 ans, puis bien réglée jusqu'à 36 ans. Depuis 6 ans, soif intense et polyurie à

38 litres par jour. Si elle essaye de restreindre la quantité de liquide, apparition de palpitations et d'un état anxieux qui l'obligent à boire.

Depuis deux ans, elle est soumise à un traitement post-hypophysaire en injections (1 à 2 ampoules par jour). Malgré cela elle continue à uriner 25 à 30 litres.

Par ailleurs, depuis le début de la maladie, elle souffre de douleurs de l'hypocondre droit, présente des vomissements et de l'anorexie. Depuis deux ans, poly et hypermenorrhée.

Examen : Selle turcique normale. B. W. négatif. Un examen chimique du sang très complet et une formule et numération fournissent des résultats normaux.

Un traitement insulinique (10 U trois fois par jour) ne produit aucune amélioration.

En octobre 1935, on implante dans le grand droit de l'abdomen l'hypophyse entière d'un jeune taureau.

Le jour de l'opération, la diurèse tombe à 5 litres. Les deux jours suivants à 3 l. 5. A partir du 12e jour, elle se maintient entre 3/4 de litre et 1 litre 1/2 sans injections ni inhalations de post-hypophyse.

La soif a complètement disparu et la malade va même jusqu'à ressentir pour l'eau de la répugnance.

Puis progressivement la diurèse augmente, et au 31e jour oscille entre 9 et 13 litres avec une prise nasale de poudre de post-hypophyse.

Le 32e jour, nouvelle implantation. La glande fut, cette fois-ci, conservée dans l'éther pour éviter la suppuration. Le deuxième jour, la diurèse tombe à 1/2 litre pour remonter dans les 3 jours et rester jusqu'au 7e jour entre 10 et 14 litres. Dans les jours qui suivent l'équilibre s'établit autour de 18 litres sans prendre d'hypophyse.

Les auteurs pensent que l'éther a privé la glande d'une partie de ses capacités antidiurétiques puisque l'effet de la deuxième implantation a été moindre.

16 *jours après* : implantation de 2 glandes. Pendant 13 jours la malade n'urine qu'un litre et demi. Puis la diurèse se maintient entre 11 et 15 litres pendant 7 mois sans aucune autre thérapeutique.

Les auteurs tentent encore une autre greffe, espérant, par échelons successifs, faire baisser la diurèse.

18 *juin* 1936 : greffe d'hypophyse de génisse. Pendant 14 jours, diurèse normale. Puis elle remonte et se maintient pendant un an à une moyenne de 15 litres. Le métabolisme de base passe de +4 % à + 30 %.

Sur la demande de la malade on pratique encore quatre implantations. *Après la dernière, l'équilibre s'établit aux environs de 5 litres par jour.*

En dehors de l'action sur l'évolution du diabète insipide, un fait est digne d'être noté ; la polyhyperménorrhée que présentait cette malade (menstruation tous les 15 jours, d'une durée de 9 jours et extrêmement abondante) disparut presque complètement après la première implantation. A partir de la troisième, les règles devinrent tout à fait régulières (5 jours tous les 27 jours). Le jour de la 4e implantation, apparut quelques heures après une sécrétion séro-sanguinolente qui se transforma après trois jours en une menstruation franche, avec une avance de 15 jours, et ceci après 8 mois de menstruation normale.

OBSERVATION XIV (Waldorp)

Homme de 37 ans vu pour la première fois en juillet 1937.

Père et mère bien portants. Dans les antécédents on relève seulement une typhoïde à 24 ans. Depuis deux mois, soif intense. Boit 10 à 11 litres par jour. Polyurie. Céphalgies intenses.

A l'examen on découvre une cicatrice de la région frontale gauche, conséquence d'une chute de 2 mètres de haut à l'âge de 24 ans.

Acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel : normaux. B. W. négatif dans le sang, positif dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 15 août 1937, implantation d'une hypophyse de bœuf. Après les quatre premières heures, la diurèse descend à des chiffres normaux et se maintient entre 600 et 1.400 cl. durant 20 jours, après lesquels elle recommence à s'élever progressivement.

Le 20 octobre 1937 et le 12 juillet 1938, on pratique une implantation hypophysaire que le malade sollicite vivement. Après les premiers jours de diurèse normale, on voit celle-ci s'élever progressivement, mais sans jamais atteindre les chiffres antérieurs. Actuellement le malade présente, sans subir de traitement quelconque, une diurèse de 7 litres par jour.

OBSERVATION XV (personnelle)

Malade de la Clinique Thérapeutique (M. le Pr. Lebon)

F... Antoine, chauffeur, entre dans le service le 23 avril 1941. Apparition brusque, il y a quinze jours, d'une soif intense et d'une polyurie à 6 litres par 24 heures.

Rien à retenir dans ses antécédents. Marié et père de deux enfants bien portants. N'a jamais eu de chancre. B. W. négatif. Meinicke légèrement positif. Aucun trouble de la vue. Fond d'œil normal. Crâne radiologiquement normal.

Les injections d'extraits préhypophysaires (2 ampoules par jour) ramènent la diurèse à 1 l. 500 mais celle-ci remonte immédiatement à 6 litres dès qu'on les suspend.

Par ailleurs, l'état général et psychique de ce malade est fortement atteint. Il est tout le temps las, et souvent obligé de s'étendre, a perdu toute envie de travailler.

Le 7 juin 1941, greffe d'hypophyse de singe dans la moelle de la métaphyse tibiale droite. L'effet sur la polyurie fut exactement l'inverse de celui que l'on attendait, puisque dans la semaine qui suivit l'intervention la diurèse s'éleva jusqu'à 12 litres.

Nous renvoyâmes le malade chez lui, certains que la greffe avait complètement échoué. La lassitude et l'apathie étaient toujours aussi marquées. Il passait des journées chez lui sur son lit, refusant de sortir et de travailler.

Au début de juillet, nous allons le voir et nous sommes surpris de trouver un homme transformé. Il nous reçoit debout, l'air heureux, et nous apprend que depuis quelques jours il se sent beaucoup mieux, a récupéré ses forces, boit et urine moins, et envisage de reprendre son travail. Malgré tout, nous restons sceptiques. Mais deux mois après, nous le retrouvons patron boulanger, accomplissant sans faiblir, et au fort de l'été, son pénible travail devant le four, transportant sans fatigue les lourdes balles de farine. De plus, il se lève moins souvent la nuit pour boire. Nous le reprenons quelques jours en observation à l'hôpital : il boit 5 litres de liquide par jour et urine entre 4 et 5 litres. Le résultat se maintient depuis huit mois.

Nous apportons ces faits tels qu'ils ont été observés. Il est probable que l'action heureuse sur l'état général, le psychisme et le retour des forces est due à la résorption progressive du lobe antérieur. Le syndrome diabétique, lui, n'a été amélioré que de façon minime.

D. **Syndrome adiposo-génital**

OBSERVATION I (Kylin)

Homme de 19 ans présentant un tableau typique de dystrophie adiposo-génitale. Dépôt de graisse autour des hanches et des cuisses. Traits féminins. Absence de barbe ; absence presque complète des poils au niveau du pubis. Testicules de la dimension d'un *pois* ; absence complète d'instinct sexuel. Voix féminine.

Transplantation d'une hypophyse de veau dans le mésentère en février 1936.

Environ 3 mois après, le sujet déclare être devenu plus fort. Les testicules se sont développés et ont atteint la dimension d'une noisette ; les accumulations de graisse ont un peu diminué.

En automne 1936, environ 6 mois après l'implantation hypophysaire, les testicules sont environ du volume d'une *prune*. Les poils axillaires et pubiens se sont complètement développés. Depuis quelque temps, le patient est obligé de se raser. L'habitus corporel s'est complètement transformé et actuellement ce malade présente un aspect viril. La voix a mué. D'après les renseignements du père, psychiquement le sujet s'est considérablement modifié. Auparavant il était d'un maintien doux, sensible, tandis que maintenant il est viril, personnel et a eu des rapports sexuels.

En octobre 1936, le malade est écrasé par une auto et succombe à ses blessures. A l'autopsie, l'hypophyse autochtone se révéla très petite, pesant seulement 0 gr. 4. Les testicules pesaient 7 et 3 grammes.

OBSERVATION II (Ehrhardt & Kittel)

La femme V..., consulte en décembre 1927, car ses règles se sont arrêtées depuis environ 6 mois et parce que, au cours de ces cinq dernières années, malgré des mesures diététiques les plus strictes, son poids continue à augmenter. Elle pèse, âgée de 28 ans, 113 kgs alors que 5 ans auparavant, elle pesait encore 63. Au début, en 1928, l'auteur tenta de provoquer les règles par l'administration des préparations hormonales habituelles. Contre l'obésité il donna de l'Incretan. Le résultat fut peu satisfaisant. L'aménorrhée persista.

Le 12 janvier 1928, Ehrhardt implanta un lobe antérieur d'hypophyse de bœuf. Le 16 janvier, début d'une hémorragie utérine qui se maintint 6 jours et d'une intensité analogue aux menstruations précédentes. 4 *et* 8 *semaines après survinrent spontanément les périodes suivantes.*

Le résultat de l'implantation fut remarquable encore a un autre point de vue. Déjà peu de jours après l'intervention, la malade se plaignit d'une sensation douloureuse violente aux seins. Ses deux seins étaient tendus, sensibles au contact et à la pression. Il s'en échappait un liquide analogue au colostrum.

Le poids de la malade et son état général furent heureusement influencés. Sans aucun régime, elle maigrit de 5 kgs en l'espace de 4 semaines, tout en se sentant plus active et plus forte. Céphalées et bouffées de chaleur disparurent complètement.

Par l'implantation d'une hypophyse, on obtint ainsi la reprise des règles, une amélioration de l'état général, la diminution du poids et secondairement un effet stimulant sur la glande mammaire.

Evolution : en janvier 1930, la malade revient consulter et rapporte que l'amélioration s'est poursuivie pendant un

an. Puis à nouveau son poids a augmenté, son état général a empiré et ses règles, d'abord plus rares et moins abondantes, ont complètement disparu depuis six mois.

L'auteur tenta alors une transfusion de 700 cc. de sang de femme enceinte. 7 jours après survint une hémorragie utérine d'intensité moyenne qui dura 6 jours. Un mois après, nouvelle menstruation, puis la malade redevint aménorrhéique. Le poids fut à peine influencé.

Par la suite on put rétablir par injections de préhormone et de prolan quelques cycles menstruels mais toujours de façon transitoire.

OBSERVATION III (Ehrhardt & Kittel)

Femme de 32 ans, mariée depuis 10 ans, sans enfants.

Depuis 2 ans, les règles, qui jusque là avaient été parfaitement régulières (du type 4/28), sont devenues peu abondantes et espacées de plusieurs mois. En même temps s'est développée une très forte adiposité. La malade pesait au moment de son entrée à la clinique 89 kgs avec une taille de 102 cm. Des préparations ovariennes lui avaient été administrées précédemment sans succès.

Les dernières règles remontaient au 20 juin 1935. Le 10 juillet, c'est-à-dire, à la limite de l'intermenstrum et du premenstrum, on implante un lobe antérieur d'hypophyse. Deux jours après, la malade remarque une tension de ses seins, devenus très sensibles, et qui, sous la pression, laissent écouler un liquide ressemblant au colostrum.

Trois jours après l'implantation apparaît une menstruation normale.

Au cours des 12 semaines suivantes, sans mesures diététiques particulières, il se produisit une chute de poids de

6 kgs, une amélioration de l'état général, et une reprise des forces, si bien que cette femme fut en état de reprendre complètement son travail d'intérieur. Les règles reprirent régulièrement et durèrent comme auparavant 4 jours. L'action favorable de l'implantation se maintient depuis environ un an.

OBSERVATION IV (Waldorp)

E. C..., 18 ans, étudiant. Vient pour la première fois en juin 1934.

Diagnostic : infantilisme hypophysaire avec obésité du type diencéphalo-hypophysaire (Frœlich-Bartels) et dystrophie génitale secondaire.

Père, mère et cinq frères et sœurs bien portants et de taille normale.

Né à terme, et depuis la première enfance (ne peut préciser à quel âge), il présente une taille plus petite que la normale. Il a toujours été gras, apathique ; bonne mémoire. L'examen somatique révèle une petite taille (1 m 33) avec des proportions infantiles (prédominance de la moitié supérieure du corps). Poids : 41 kgs. Absence de barbe, sourcils rares. Faciès lunaire. Accumulations graisseuses au niveau du tronc, spécialement à la région mammaire, à l'abdomen et aux cuisses, avec des bourrelets pectoraux sous-mammaires, hypogastriques et supra-iliaques. Membres fins, mains de Rubens (doigts fusiformes à la racine, fins, terminés en spatule). Peau blanche, rosée, fine, soyeuse, sans poils. Cheveux secs. Pouls à 80, tension au Vaquez 12 1/2. Cyphose dorsale discrète.

Pannicule adipeux abdominal sensible au pincement. Testicules du volume d'une *noix* de moyenne grosseur ; pénis très petit, correspondant au développement d'un en-

fant de 8 ans. Poils pubiens excessivement rares. Poils axillaires absents. Voix aiguë. Hyperémotivité. Intelligence correspondant à celle d'un enfant de 10 ans.

Fond d'œil et champ visuel périphérique normaux.

Métabolisme basal + 2 %.

La radiographie montre une selle turcique petite (diamètre horizontal 8 mm. 5 ; diamètre vertical 7 mm. 5).

En juillet 1934, on fait une implantation intramusculaire dans le quadriceps crural droit, d'une hypophyse d'un jeune taureau (les deux lobes ensemble). Le tissu cellulaire sous-cutané suppure mais non la glande implantée (?) qui était sous-aponévrotique, intramusculaire.

En septembre 1934, le malade pesait 39 kgs 700 avec une taille de 1 m. 345, c'est-à-dire un demi centimètre de plus qu'avant l'implantation. En même temps, on constate que *les testicules ont atteint un volume à peu près double de ce qu'ils étaient précédemment.* Le pénis a augmenté petit à petit. Le métabolisme basal s'élève à + 18 % (soit une augmentation de 16 %).

En juin 1935, la taille du sujet atteint 1 m. 35. Il présente des testicules de même volume et des poils considérablement plus nombreux et plus grands.

En juillet 1935, on implante de nouveau une hypophyse de jeune taureau. De nouveau le tissu cellulaire sous-cutané suppure sans affecter le transplant (?) qui était sous-aponévrotique, intra-musculaire.

Au bout d'un mois, la plaie est cicatrisée et en août 1935 la taille s'élève à 1 m. 37. Le malade part pour une ville de province et on ne le revoit plus. Par un collègue de la localité, on apprend que sa taille, à la fin de 1936 était de 1 m. 38, soit 5 cms de plus que 2 ans auparavant

quand il avait quitté l'hôpital. La voix commençait à devenir plus grave en même temps qu'apparaissait un léger duvet sur la lèvre supérieure.

En juillet 1938, les auteurs sont informés que le malade a une taille de 1 m. 39.

OBSERVATION V (Waldorp)

Garçon de 11 ans, vu le 23 décembre 1935, présentant un syndrome adiposo-génital prépubéral.

On lui implante une hypophyse de bœuf à 3 reprises, le 22 mai 1936, le 10 juin 1936 et le 28 juillet 1936.

Le métabolisme de base était :

le 18 juin 1936 : + 21 %.

le 29 juil. 1936 : + 32 %.

le 5 sept. 1936 : + 27 %.

Avant l'implantation les testicules étaient *ectopiques*, du volume d'une demi-amande (*sic*). Le 10 août 1936, soit deux mois et demi après l'implantation, les testicules étaient descendus, et du volume d'une amande. Poils au pubis. Morphologie plus définie, de type viril, accroissement de la taille de 10 cm. en deux ans.

Taille : 1 m. 435 le 23 décembre 1935.

1 m. 470 le 24 juillet 1936.

1 m. 535 le 8 novembre 1937.

OBSERVATION VI (Waldorp)

Garçon de 10 ans, vu le 5 août 1936 avec un syndrome adiposo-génital et une *cryptorchidie*.

On lui implante une hypophyse de bœuf le 28 août 1936.

Le métabolisme de base était, le 20 août 1936 : + 10 %.

le 5 sept. 1936 : + 15 %.

On constate une diminution de poids de 2 kgs : 47 k. 5 le 25 août 1936 et 45 k. 5 le 5 septembre 1936.

OBSERVATION VII (Waldorp)

Il s'agit d'un garçon de 11 ans, admis le 12 août 1936, présentant un syndrome adiposo-génital prépubéral.

On lui fit une implantation hypophysaire à deux reprises : le 21 août 1936 et le 16 octobre 1936.

Le métabolisme de base qui était le 20 août 1936 de — 26 % s'élève à la date du 5 septembre 1936 à + 15 %.

Son poids était de 63 kgs 500. Deux mois après l'implantation, les testicules avaient augmenté de volume.

OBSERVATION VIII (Personnelle)

Syndrome adiposo-génital chez un garçon de 16 ans. Greffe bréphoplastique d'hypophyse. Amélioration.

Tr... François, enfant normal jusqu'à l'âge de 9 ans. Aurait eu à cette époque une maladie infectieuse étiquetée

fièvre intestinale (température à 40° pendant 15 jours). Un mois après aurait commencé à grossir.

Il y a 8 mois, consulte un médecin qui pose le diagnostic de syndrome adiposo-génital et constate une adiposité surtout marquée au niveau des hanches, de la région sous-ombilicale et de la poitrine. Des testicules très petits (volume d'une olive) en place dans des bourses normalement développées ; une verge petite ; l'absence de poils au niveau du pubis.

En 8 mois, le traitement suivant est administré :

1° Syncrine Choay (Exrait de thyroïde-Hypophyse-testicules pendant 15 jours).

2° Préloban Bayer : 6 dragées par 24 heures pendant 10 jours.

3° Prolan Bayer : 15.000 unités internationales en 6 mois.

4° Pangiandine.

Le poids n'a pas varié. L'aspect général ne s'est pas modifié. Cependant les testicules auraient un peu augmenté de volume. La verge est restée petite.

Notre examen, le 31 mars 1942, confirme le diagnostic de syndrome adiposo-génital. Le visage est bouffi, infiltré de graisse, les seins volumineux. Dans la région sous-ombilicale, le pannicule adipeux est extrêmement développé, épais d'au moins 6 cm. La peau ne peut être pincée. Les hanches sont féminines.

Les testicules ont la taille d'une grosse olive. La verge est toujours petite, et mesure 3 cm. Taille 148 cm. 5; poids 51 kgs 500.

Les 27 mars 1942, greffe d'une hypophyse d'un nouveau-né à terme, mort de traumatisme obstétrical quelques heu-

res après l'accouchement. L'hypophyse, divisée au rasoir en trois fragments, est placée à la face postérieure de la gaîne du grand droit dans sa portion sus-ombilicale. Suture de l'aponévrose au catgut et de la peau aux crins.. L'intervention a été très rapide et n'a nécessité que quelques inhalations de chlorure d'éthyle. Une heure environ s'est écoulée entre la mort du nouveau-né et l'implantation.

Cicatrisation de la plaie « per primam » ; suites apyrétiques.

L'enfant est revu le 10 avril. Il a maigri de 6 kgs en 15 jours (Poids 45 kgs 400), a légèrement grandi. Taille : 1 mètre 50. Son visage a nettement changé d'aspect, s'est affiné. Le pannicule adipeux abdominal est encore très épais, mais plus souple, moins infiltré ; il peut être pincé plus facilement. De même au niveau des seins. Peu de modifications du côté des testicules.

Le 27 mai : bourses et testicules sont plus volumineux. Apparition de quelques poils au niveau du pubis.

E. Ectopie testiculaire

OBSERVATION I (M. le Professeur Lombard)

Pasc... Laurent, né le 22 août 1926, nous est amené le 19 novembre 1937, pour des douleurs abdominales et inguinales liées à une double ectopie testiculaire. De petite taille, malingre, chétif, il est atteint d'énurésie. Au-dessous d'une verge rudimentaire, il n'y a pas trace de bourses : la peau du scrotum est dans le plan du tégument périnéal. Les deux testicules, véritables haricocèles, sont, tantôt cachés dans le ventre, tantôt perceptibles dans les trajets inguinaux, dont ils ne franchissent *jamais* l'orifice externe.

L'exploration la plus soigneuse, les pressions prolongées n'arrivent point à les repousser au-delà. Ces constatations, à maintes reprises renouvelées, la brièveté du cordon indiscutablement établie, M. le Professeur Lombard intervient le 17 décembre 1937.

Pendant que l'un de nous, sous anesthésie locale, trépane la diaphyse tibiale gauche, à 5 cm. au-dessous du cartilage de conjugaison, l'autre, dans une pièce voisine, découvre et enlève l'hypophyse d'un singe mâle (magot d'Algérie) dont l'activité génésique a été contrôlée. Transportée à la salle d'opération entre deux lames de tissu nerveux, la glande est introduite toute entière et intacte, dans la loge tibiale. Suture totale.

Les suites opératoires sont d'une simplicité parfaite, sans l'ébauche d'une réaction locale ou générale.

Le 30 décembre 1937, on note que la mobilité du testicule est sensiblement accrue.

Le 27 janvier 1938, le testicule *droit*, qui a nettement grossi, peut être amené jusque dans la bourse où il demeu-

re assez longtemps, le gauche est franchement abaissable, mais il remonte dès qu'on cesse la traction.

En mai 1938, le testicule *gauche*, dont le volume s'est également accru descend quelquefois, spontanément, dans la bourse, mais il n'y séjourne que peu de temps.

En décembre, c'est-à-dire un an après l'opération, le testicule *droit* qui, à différentes reprises, a subi des modifications de siège, remontant dans le canal puis redescendant se trouve actuellement *de façon permanente* dans une bourse bien développée. A gauche, la glande demeure haute, au-dessous de l'anneau, mais elle peut être aisément amenée jusqu'au fond du sac scrotal.

Le 16 février 1939, les deux testicules ont achevé leur migration ; le gauche de temps en temps remonte passagèrement jusqu'à l'anneau.

La verge, en revanche, reste petite, courte et grêle. Il n'y a pas l'ombre d'un duvet pré-pubien.

L'allure générale du sujet ne s'est pas modifiée. La taille ne s'est pas sensiblement accrue, l'énurésie ne serait plus qu'intermittente. La radiographie du tibia opéré ne montre, sous ses deux incidences, aucune modification de structure, aucun remaniement osseux, en dehors d'une minuscule aiguille périostique.

OBSERVATION II (M. le Professeur Lombard)

Greffe d'hypophyse de singe dans un cas d'ectopie testiculaire unilatérale

Enfant de 9 ans, atteint d'hypospadias périnéal très postérieur, de type vulviforme, a subi 3 interventions type Ombredanne. La verge est reconstituée, l'orifice urétral au

niveau du gland, mais le scrotum reste vide, réduit à deux bourrelets antéro-postérieurs, étroits, discrets.

Testicules de volume réduit, qui sont depuis 6 à 8 mois au niveau de l'orifice externe des canaux inguinaux.

14 mai 1937 : anesthésie locale ; trépanation de la partie basse de la métaphyse tibiale supérieure gauche jusqu'au canal médullaire. En même temps un singe mâle adulte est endormi à fond. L'hypophyse prélevée est placée entière dans la loge tibiale. Suture totale. Fermeture per primam.

Cinq jours plus tard, dans la bourse gauche, nous avons la surprise de découvrir un testicule en situation tout à fait régulière à l'extrémité d'un cordon souple et allongé.

Le testicule droit a gardé sa place à l'orifice interne du canal inguinal. Il ne peut être abaissé.

Dans les jours qui suivent, nous assistons à sa mobilisation lentement progressive. Fin juin, la glande peut être amenée jusqu'au fond de la bourse correspondante ; elle remonte dès qu'on cesse de la maintenir, mais le progrès est indiscutable. Taille de l'enfant sans changement.

F. Nanisme hypophysaire

Les deux premières observations concernent des homogreffes par sutures vasculaires. L'exécution de cette technique paraît difficile. Bogoraz prétend cependant l'avoir réussie de la façon suivante : il prélève aussitôt après la mort d'un traumatisé ou d'un suicidé l'hypophyse avec les deux tronçons de carotide interne qui la flanquent. Ceci fait, une incision de découverte de l'humérale est pratiquée à l'anesthésie locale chez le futur porte-greffe. L'humérale est sectionnée, et, entre ses deux extrémités, l'un des tronçons carotidiens est interposé. Suture vasculaire aux fils de soie. On laisse alors le sang arriver dans la carotide transplantée et dans l'hypophyse qui prend une teinte rosée et est animée de battements. On sectionne ensuite la carotide interne gardée en réserve de l'autre côté du transplant.

Cette technique ne nous paraît pas apporter un progrès bien sérieux. Nous avons vu (page 67) ce qu'il fallait penser de l'homogreffe par suture vasculaire. Elle se résorbe immanquablement en trois semaines. De plus, l'écoulement du sang veineux n'est pas assuré et il est fort probable que l'hypophyse, en très peu de temps, subit un véritable infarcissement hémorragique.

Voici cependant, à titre documentaire, deux des observations de l'auteur.

OBSERVATION I (Bogoraz)

Malade K..., 16 ans. Fut admise à la clinique le 16 mai 1931. Se plaint que sa taille ne correspond pas à son âge. Légère adiposité. Taille : 1 mètre. Poids : 21 kgs. Les glandes mammaires sont peu développées. Les poils font défaut au pubis, à l'aisselle. La peau du visage est lisse, sans rides, aspect un peu infantile. L'intelligence correspond à l'âge de la malade. La selle turcique présente des contours effacés : on peut toutefois constater qu'elle est augmentée de dimension, sa paroi postérieure est haute. L'instinct sexuel et la menstruation font défaut.

Le 3 avril 1932 : greffe d'hypophyse à l'humérale gauche, selon le procédé décrit. Donneur : jeune homme de 18 ans, tué par accident de voiture. Le pouls radial après l'opération est nettement perçu.

Le 1 septembre 1933 : taille 110 cm. 5. Poids : 23 kgs.

Le 5 mars 1934 : taille 112 cm. 5. Poids 25 kgs 6. Le pouls est nettement perçu à l'humérale gauche.

Le 10 avril 1934 : Deuxième opération. Greffe pratiquée à droite, selon la même méthode, avec l'hypophyse d'une jeune fille de 18 ans qui s'est pendue 3 heures avant l'opération.

Le 10 juin 1934 : Taille 116 cm. Poids 25 kgs 4. Le visage est moins infantile. Les signes sexuels secondaires font, comme avant, défaut. Au mois de novembre 1935, la malade fait savoir qu'elle ne grandit plus.

OBSERVATION II ((Bogoraz)

Malade M..., âgée de 16 ans, entrée en clinique le 21 mai 1935 pour petite taille ne correspondant pas à son âge. Ne ressent pas d'autres troubles. Taille 115 cm. Poids 24 kgs. A quitté le service sans être opérée.

Entre de nouveau le 2 décembre 1936. Taille et poids sans changement. Pas de poils à l'aisselle et au pubis. Pas d'instinct sexuel. Les glandes mammaires ne sont pas développées. Pas de règles. Intelligence normale. La radiographie montre une selle turcique de petite dimension, sa cavité étant diminuée par des endostoses antérieures.

Le 7 décembre 1936 : Greffe d'hypophyse prise sur le cadavre d'un garçon de 15 ans, tué dans un accident de voiture.

Dans les 3 semaines qui suivirent l'opération, la malade grandit de 6 cm. Elle quitte le service le 25 janvier 1937 mesurant 121 cm., pesant 23 kgs. Le 25 avril 1937, la malade écrit qu'elle a encore grandi de 2 cm. — de 8 cm. en tout. Le pouls, après l'opération, était distinctement perceptible à la radiale.

OBSERVATION III (Ehrhardt & Kittel)

Jeune fille de 18 ans, mesurant 1 m. 30. Jamais réglée. Parents de taille moyenne : père 1 m. 71, mère 1 m. 62.

Implantation de deux hypophyses de bœuf dans la gaîne du droit.

Quatre semaines après survient la première menstruation suivie de cycles réguliers. Six mois après la taille a augmenté de 4 cm. La malade est ensuite perdue de vue.

Les autres cas publiés (Kylin, 3 cas ; Waldorp et coll. 1 cas), ne sont pas concluants.

De même les deux cas d'infantilisme hypophysaire apportés par Waldorp et coll. ne furent améliorés que dans des proportions négligeables : élévation du métabolisme de base et accroissement de la taille de 2 ou 3 cm.

G. Autres syndromes d'insuffisance hypophysaire

Kylin, qui peut être considéré à l'heure actuelle comme le principal protagoniste de la greffe pituitaire, l'a employée sur une très vaste échelle dans l'alopécie totale que l'on tend de plus en plus à faire entrer dans le groupe des insuffisances du lobe antérieur.

Sur 49 cas, cet auteur annonce 9 échecs et 40 succès. En un an à un an et demi, la chevelure et le système pileux retrouveraient leur densité et un aspect normal. Nous ne pouvons, pour l'instant, qu'enregistrer ces observations.

Il en est de même pour deux cas très graves de psoriasis, rebelles à tous traitements (arsenic, chrysarobine, rayons ultra-violets, protéinothérapie) qui guérirent complètement en un mois après la transplantation.

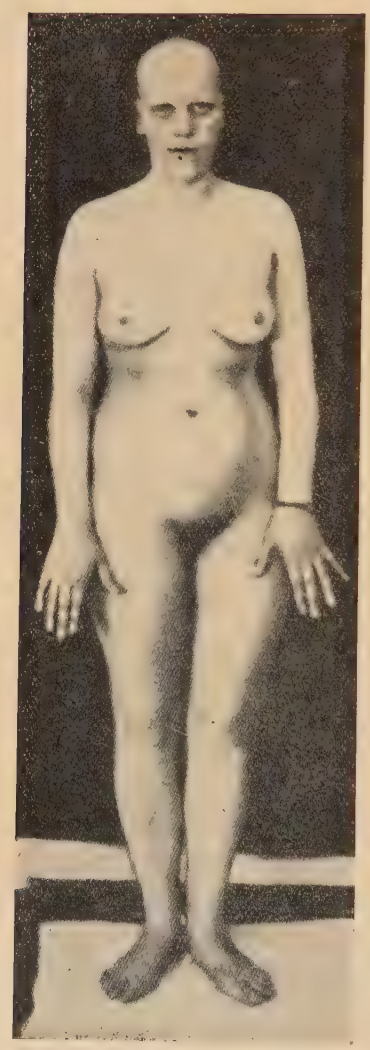

FIGURE 14

Alopécie totale
avant la greffe (KYLIN)

FIGURE 15

La même, un an et demi
après la greffe (KYLIN)

INTERPRETATION DES RESULTATS
INDICATIONS DE LA METHODE

La lecture des observations que nous avons rapportées montre clairement que l'action de la greffe hypophysaire est surtout nette dans les syndromes où l'hypophyse est seule responsable de l'apparition des troubles, dans les syndromes hypophysaires purs, c'est-à-dire essentiellement la maladie de Simmonds et les insuffisances génitales primaires d'une part, le diabète insipide d'autre part.

Dans plus de la moitié des cas de *maladie de Simmonds*, le résultat peut être considéré comme excellent; dans un quart des cas, comme assez bon. Sans doute serait-il facile, ici encore, de dire que ces maladies de Simmonds ne sont autre chose que des anorexies mentales qui auraient tout aussi bien guéri par une cure de repos et de réalimentation progressive. Les observations de Vogt (n° 40) et de Jentzer (n° 41), où tout avait été tenté au point de vue hormonal, physiothérapique et hygiénique, infirment cette hypothèse. Elles montrent, comme les suivantes (obs. 42 à 46) que là où les préparations hypophysaires de toutes sortes (urinaires, sériques ou proprement glandulaires) avaient échoué, la greffe peut encore réussir.

Si l'on tient compte de l'innocuité de la greffe, de la gravité de la maladie et de l'échec fréquent de toute thérapeutique médicale, on peut, croyons-

nous, avancer que la transplantation hypophysaire constitue à l'heure actuelle la thérapeutique de choix de la maladie de Simmonds.

Dans le diabète insipide, les guérisons durables sont moins fréquentes. Néanmoins, sur 15 cas, deux (obs. 2 et 8) étaient encore guéris deux ans et deux ans et demi après la greffe; deux (obs. 1 et 13), un an après) ; deux (obs. 6 et 9) ont été guéris pendant un temps que l'auteur ne précise pas. Les autres cas ont été guéris de façon temporaire, de quinze jours à quatre mois et demi.

Deux points nous paraissent dignes d'être signalés :

a) Parfois (obs. 3), l'effet de la greffe, bien qu'éphémère, « mordance » en quelque sorte l'action des extraits de pituitrine qui deviennent agissants là où ils ne l'étaient pas ou le sont à plus faibles doses — ou sous la forme de simples prises nasales — là où deux ou trois injections quotidiennes étaient nécessaires.

b) Parfois aussi (obs. 14), après un temps plus ou moins long pendant lequel le diabète a paru guéri, on voit la diurèse s'élever à nouveau, *mais sans atteindre les chiffres antérieurs*. Et dans l'obs. 13, les auteurs parvinrent à réduire, par échelons successifs, de 38 litres à 5 litres et demi la quantité d'urines émise par leur malade (8 greffes en deux ans).

Ne sont-ce pas là, dans l'ensemble, des résultats très appréciables, si l'on songe à la sujétion que re-

présentent pour le malade les injections répétées d'extraits posthypophysaires et au souci financier qu'elles comportent ?

Les autres syndromes que l'on range habituellement dans le cadre des insuffisances hypophysaires — nanisme hypophysaire, syndrome adiposo-génital — ne sont pas à la vérité des affections proprement hypophysaires : ils relèvent d'une étiologie moins précise, où interviennent, primitivement ou secondairement, d'autres glandes endocrines (thyroïde, thymus, surrénales peut-être) dont la part de responsabilité n'est pas encore exactement fixée. Aussi, ne doit-on pas s'étonner que la greffe aussi bien que les autres thérapeutiques hormonales ou physio thérapiques ne suffisent pas à modifier de façon importante des métabolismes si complexes, et ne puissent que les améliorer.

En résumé, dans l'état actuel de la question, on peut, croyons-nous, conclure :

1° Que la greffe hétéroplastique d'hypophyse est plus active que les diverses préparations injectables dont on dispose aujourd'hui et qu'elle mérite d'être tentée là où celles-ci ont échoué ;

2° Que les cas de greffe bréphoplastique sont encore peu nombreux (Vogt : maladie de Simmonds obs. n° 40, et nous-même : syndrome adiposo-génital n° 8), mais laissent bien augurer de l'avenir.

COMMENT AGIT LA GREFFE ?

Problème souvent discuté et aujourd'hui encore mal élucidé. Cela tient d'abord à ce que l'expérimentation chez l'animal sain n'a pu apporter ici qu'un concours restreint à la compréhension des phénomènes qui se passent chez l'individu malade. On ne peut encore reproduire au laboratoire les syndromes cliniques dans leur forme véritable. On peut enlever une hypophyse, la piquer ou la thermocautériser : ce sont là des agressions brutales et dont le genre est limité. Elles n'ont rien à voir avec la lenteur de constitution et la grande variété des lésions humaines. *Lorsqu'une greffe agit, on ne peut pas toujours dire comment elle agit.* Le clinicien se trouve en présence de faits indiscutables et dont on ne peut donner qu'une explication « d'attente ». Là encore, il est heureux pour la pratique que « notre pouvoir dépasse notre savoir » (BERTHELOT).

Il faut, croyons-nous, envisager de façon bien différente les cas où la glande autochtone du receveur est complètement détruite et incapable de fonctionner à nouveau, et ceux où elle se trouve seulement en état d'hypofonctionnement et susceptible de reprendre son activité.

a) Si la glande du porte-greffe est complètement détruite, le fragment de tissu endocrinien introduit agit pour son propre compte. Si la greffe reprend, — seules les greffes bréphoplastiques sont susceptibles de le faire, — la guérison sera durable.

Si elle ne reprend pas, — et c'est le cas de toutes les greffes hétéroplastiques, — son effet ne peut être que transitoire. Comme le dit LERICHE, l'hétérogreffe représente un « capital » qui lentement s'épuise, et non une « rente stable ». C'est un dépôt qui livre régulièrement à l'organisme, mais pendant un temps limité, le produit de sa résorption. Le tout est de savoir ce que dure cette résorption. Il est difficile de le dire de façon précise. Cela varie avec le volume total de tissu implanté, avec la rapidité de la pénétration conjonctive. Si l'on en juge par les observations cliniques, on peut dire qu'elle oscille entre 3 et 9 mois.

b) Tenter d'expliquer les guérisons par la greffe, de syndromes d'insuffisance *fonctionnelle* d'une glande endocrine, est encore plus délicat. C'est que, écrit LERICHE, « nous connaissons mal les conditions mêmes dans lesquelles ils (ces syndromes) se développent. Nous ne savons rien de ce qui les provoque, rien de ce qui les entretient. Nous ne connaissons ni le seuil de la sécrétion normale, ni celui de la sécrétion insuffisante... Nous n'avons presque aucun renseignement sur les états anatomiques initiaux. Nous ne sommes même pas certains qu'il y en a. On ne s'est pas encore franchement posé la question de savoir si l'insuffisance tient à une perte d'activité de la glande ou à un déficit dans l'apport des matériaux avec lesquels l'individu fabrique sa sécrétion. »

On comprend que l'on en soit encore réduit à des hypothèses pour interpréter les guérisons durables.

1) L'action substitutive ne peut se concevoir qu'au cas où la greffe a pu reprendre, revivre et assurer de façon durable une fonction hormonale. Les données de l'expérimentation laissent penser que c'est le cas des greffes bréphoplastiques. Mais on ne peut l'accepter pour les autres formes de greffes, dont la résorption totale est consommée à plus ou moins longue échéance.

2) Reste, et c'est l'opinion de la plupart des auteurs, la possibilité d'une action stimulatrice de la greffe. Celle-ci, par le « goutte à goutte » hormonal qu'elle déverse dans l'organisme pendant tout le temps de sa résorption, agirait en excitant le fonctionnement de la glande *in situ* et lui permettrait de rétablir son équilibre sécrétoire.

Cette conception se heurte en principe aux faits bien connus qu'une glande entre au repos et voit se tarir sa sécrétion lorsqu'on fournit, sous une forme ou une autre, à l'organisme l'hormone qu'elle sécrète. Mais en réalité on ne parvient à de tels résultats que si l'on utilise de *grosses doses* d'hormones, et d'autre part on ne peut, en partant des résultats obtenus sur une glande saine et un parfait fonctionnement (conditions expérimentales), déduire avec certitude ce qui doit se passer dans une glande malade et en état de déficit.

Ceci posé, nous pensons que la théorie de l'homostimulation reste dans l'état actuel de nos connaissances, la plus propre à l'explication des faits cliniques.

Conclusions

Conclusions

1. — Du point de vue biologique, le problème de la greffe de tissu endocrinien est dominé par la notion d'incompatibilité humorale entre deux individus. Pour qu'une glande endocrine d'adulte transplantée puisse « reprendre » histologiquement et s'intégrer véritablement à son nouvel hôte, il doit exister entre donneur et receveur une parenté, une consanguinité très étroite, un « différentiel d'individus » très atténué. L'autogreffe réalise au mieux ces conditions. C'est pourquoi elle réussit presque toujours. La syngénésiogreffe, ou greffe entre proches parents, ne réussit parfaitement chez l'animal que si l'on s'adresse à des individus appartenant à des lignées longuement sélectionnées. L'homogreffe a beaucoup plus de peine à réussir et provoque presque toujours, de la part de l'hôte, une réaction lymphocytaire et fibroblastique qui étouffe le greffon.

Il n'est pas d'exemple certain d'hétérogreffe réussie.

2. — On peut rapporter chez l'individu adulte la raison de ces « différentiels » à deux causes :

a) Chaque individu possède une individualité génétique dont le fœtus et le nouveau-né portent en eux les *potentialités*. Ce sont les gènes étrangers

présents chez le donneur, qui provoquent la réaction de l'organisme receveur. Plus ces gènes étrangers sont nombreux et plus ils sont étrangers à ceux de l'hôte, plus est sévère la réaction de celui-ci. Le degré de communauté génétique de deux individus règle les chances de réussite des greffes entre leurs deux organismes. Dans l'autogreffe, cette communauté est évidemment complète; dans la syngénésiogreffe, elle est suffisante; dans l'homogreffe, il faut un hasard pour qu'elle atteigne au niveau nécessaire. Dans l'hétérogreffe, il n'existe aucune communauté génétque.

b) Chaque individu possède une individuailté acquise, post-natale, exclusivement dépendante des conditions de vie, des maladies, des infections, des thérapeutiques qui, à chaque fois, ont influé sur la constitution physico-chimique de son milieu intérieur et lui ont donné sa « marque » particulière.

3. — Pour supprimer ces obstacles, créés par ces « différentiels », on a pensé à s'adresser :

— soit à la greffe de tissu de nouveau-nés, où l'individualité acquise n'existe pas et où l'individualité génétique peut probablement être modifiée par les humeurs de l'hôte. De plus, ces tissus embryonnaires sont doués d'un extraordinaire potentiel de développement. La greffe bréphoplastique de presque toutes les glandes endocrines a, entre les mains de May, confirmé ces espoirs.

— soit à la culture *in vitro* du tissu à greffer, préalable à sa transplantation. Cette méthode a déjà été

mise en pratique avec succès chez l'homme pour le corps thyroïde et les parathyroïdes. Les recherches méritent d'être continuées dans ce sens.

4. — Pour réussir, la greffe réclame d'autres conditions :

— Receveur jeune ou adulte, et en état de besoin hormonal au moins partiel ;

— Choix d'un siège propice, bien vascularisé et à l'abri des frottements et des compressions. Chez l'animal, la chambre antérieure de l'œil est le site idéal. Chez l'homme, la moelle osseuse et la capsule propre du rein répondent le mieux à ces desiderata.

— Petit volume du greffon. Implantation aussitôt après l'extirpation et dans un délai inférieur à une heure après la mort du donneur.

5. — L'étude expérimentale de la greffe hypophysaire montre :

a) que l'homogreffe pour réussir doit se plier aux lois de la génétique et être pratiquée entre parents rapprochés, moyennant quoi elle prend histologiquement et remplit — mais partiellement seulement — les fonctions de l'hypophyse absente : maintien, mais sur un rythme atténué, de la croissance; conservation chez la femelle, de l'activité folliculinique, et chez le mâle de la spermatogenèse à la fois et de l'androgenèse. Elle est capable de stimuler l'appareil génital au repos, en déclanchant la puberté chez un animal immature, ou en réactivant des ovaires séniles.

b) *que la greffe bréphoplastique réalise aussi bien chez la femelle que chez le mâle, une action vicariante totale.* Autant qu'il soit permis d'en inférer de l'animal à l'homme, c'est donc elle qui doit, à l'avenir, être employée.

6. — En clinique, la greffe bréphoplastique n'a été mise en pratique que deux fois à notre connaissance : dans une maladie de Simmonds, par Vogt, avec guérison durable; dans un syndrome adiposo-génital, par nous-même, avec une amélioration.

Toutes les autres observations concernent des homogreffes (3 cas) et surtout des hétérogreffes. Les indications majeures sont la maladie de Simmonds, les insuffisances génitales d'origine hypophysaire, et le diabète insipide. Dans les deux premières affections, on peut considérer le résultat comme bon, ou même comme très bon dans la moitié des cas environ, et ceci de façon durable. Dans le diabète insipide, le résultat est plus souvent transitoire, bien que dans 40 % des cas la guérison ou l'amélioration se maintiennent depuis plus d'un an.

Dans les autres syndromes d'insuffisance hypophysaire (nanisme, syndrome adiposo-génital), la greffe donne des résultats très inconstants et qui ne semblent pas meilleurs que ceux obtenus par les traitements habituels. Il s'agit, en réalité, de syndromes pluriglandulaires devant lesquels on reste encore bien souvent désarmé.

Bibliographie

GREFFES EXPERIMENTALES

ALVAREZ (W.-C.). — The survival of tissues after the death of àn animal. *Quart. Rev. Biol.* 1937, v. 12, p. 152-164.

AOUSLENDER (Hélène). — Transplantation d'écorce surrénale. *Revue Française d'Endocrin.* 1937, p. 304.

ARTEMOV. — The influence of chronic homoiotransplant of the pituitary body upon the genital systeme of female rats. *Bull. Biol. et Méd. exp.* 1937, 3, p. 642-645.

BARNES (F.). — Implantation d'hypophyse de chien chez des rats immatures. *Amer. J. physiol.* 1935, 113, 8.

BENOIT. — Rôle de l'hypophyse dans l'action stimulante de la lumière sur le développement testiculaire chez le canard. *C. R. S. B.* 118, 672 *et C. R. Acad. Sc.* 199, 1671.

BUXTON (Ch. Lee). — Transplantation of the Hypophyse to the anterior chamber of the eye in the albino rat. *An. Rec.* 1936. vol. 64, n° 3.

CARIDROIT & REGNIER. — Greffe de peau d'adulte sur adulte. *Revue Scientifique* n° 2, février 1940.

CHOAY (A.) & DESOILLE. — Effets gonadotropes de la poudre de L. A. d'Hypophyse insérée sous la peau. *C. R. S. B.* t. CXXIV, p. 1286, 1937.

CHRISTIANSEN. — Transplantation de la pituitaire. *Ugeskr. f. laeger*, 1937, t. IC, p. 815-817.

CLAIRMONT & EHRLICH (H.). — Uber transplantation des Hypophyses in die Milz von Versuchtieren. *Arch. f. Klin. Chir.* 1909, 89, 596.

CROWS (J.), CUSHING (H.) & HOMANS (J.). — Effects of hypophysial transplants following total hypophysectomy in the canins. *Quart. J. Physiol.*, 1909, 2, 389.

DESCLIN (L.) & GREGOIRE (C.). — Influence de l'hormone folliculaire sur l'hypophyse transplantée. *C.R. S. B.*, 1936, t. CXXXI, p. 1366.

DUBOWIK. — Essai d'une accélération hormonale de la croissance de jeunes animaux. *Endokrinologie*, 1932, t. XI, p. 15-22.

EHRHARDT (K.), WIESBADER & FOCSANEANU. — Implantation de L. A. d'hypophyse chez le jeune Rhésus. *Endokrinologie*, juin 1929, t. *III*, p. 401-405.

EMERY (F.-E.). — Potency of pituitary implants after several days in the muscles of peritoneal cavity. *Anatom. Rec.* 1936, vol. 66, n° 3.

EMMANUEL. — Effets de l'implantation intrapéritonéale d'hypophyse de rats castrés avant la puberté. *C. R. S. B.*, 1931, t. CVI, p. 571.

ENGEL (P.) & WERBEL (E.). — Uber das Wachstum der Maüse Hypophyse in der Gewebe Kultur. *Klin. Woch.* 1937, 16, 135.

ENGLE (E.-T.). — Effets d'implantations quotidiennes de L. A. de rats gonadectomisés sur des animaux de contrôle impubères. *Amer. J. Phys.* février 1929, t. LXXXVIII, pages 101-106.

— Réponses ovariennes. Différences provoquées par le traitement par l'urine des femmes enceintes et par l'implantation de L. A. frais. *J. Amer. Méd. Assoc.* 27 juillet 1929, t. XCIII, pages 276-277.

EVANS (H.-M.). SIMPSON (M.-E.) & PENCHAZ. — Effets gonadotropes chez le rat femelle hypophysectomisé par implantation de pituitaires de mâles castrés. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Méd.* 1935, t. XXXII, pages 1048-1049.

EVANS (H.-M.) & SIMPSON (M.-E.). — Comparaison des implantations de l'antehypophyse d'animaux normaux et castrés avec référence à leur capacité de stimuler l'ovaire impubère. *Amer. J. Physiol.*, 1929, t. LXXXIX, pages 371-374.

FISCHER (Charles). — Lieu de formation des hormones du lobe postérieur. *Endocrinology*, 1937, janvier, pages 19-29.

FRANK (R.-T.). — Persistance of pituitary grafts in the testis of the mouse. *Proc. Soc. Exp. B. et Méd.* 1935, t. XXXII, p. 1382.

FONTAINE (Mlle). — Correlations hormonales de l'hypophyse en fonction de son innervation sympathique chez le lapin. *Thèse Sciences, Nancy*, 1939.

GAILLARD (P.-J.). — Die glandula Hypophysis von Kaninchen in der Gewebezüchtung, ihre Strukturve-

ränderungen und ihn Einfluss auf das Wachstum von mit diesen zusammen gezüchteten Kulturen osteogenetischer Zellen. *Protoplasma*, 1937, 28, 1.

GARDNER (R.-E.). — Effet des implantations fraîches de l'hypophyse et de certains extraits de son L. A. sur le rat. *Amer. J. Hyg.* 1936, t. XXIII, p. 415-424.

GARDNER & HILL (R.-T.). — Persistance de greffe d'hypophyse dans le testicule de la souris. *Proc. Soc. for Exp. Biol. et Méd.* 1935, t. XXXII, p. 1382-1384.

GREEP (R.-O.). — Greffes fonctionnelles de l'hypophyse chez le rat. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. et Méd.* 1936, t. XXXIV, pages 745-755.

GUYENOT & PONSE. — Implantation d'hypophyse et puberté précoce chez la femelle de cobaye. *C.R.S.B.* 1932, t. CX, pages 21-23.

HARTMANN (C.-G.). — Corps jaune et cycle menstruel en même temps que corrélation entre la menstruation et l'implantation hypophysaire. *Amer. J. Obst. et Gyn.* 1930, t. XIX, n° 4, pages 511-519.

HATERIUS (H.-O.), SCHWEIZER (M.) & CHARRIPER (H.-A.). — Etudes expérimentales de la pituitaire antérieure. Observations sur la persistance des greffes hypophysaires dans la chambre antérieure de l'œil. *Endocrinology*, 1935, t. XIX, pages 673-681.

HAYMAKER (W.) & ANDERSON (E.). — Homogreffe d'hypophyse de rat cultivée in vitro. *J. of Path. and bact.* 1936, t. XLII, pages 399-410.

HILL (R.-T.). — Elaboration of gonadotropic hormones in pituitary implants. *Anat. Rec.* 1935, t. LXI, p. 24.

HILL (R.-T.) & GARDNER (W.-U.). — Function of pituitary grafts in mice. *Proc. S. Exp. Biol. et Méd.* 1936, t. XXXIV, page 78.

HOFFMANN (J.). — Effet des implantations de l'antehypophyse sur les ovaires séniles de la souris. *American Journ. Obst. et Gync.* 1931, t. XXII, p. 231-236.

HOLWEG (W.) & JUNCKMANN. — Regulation neurohormonale de la fonction du L. A. de l'Hypophyse. *Klin Woch.* 1932, pages 321-322.

HOUSSAY (B.-A.), GIUSTI (L.) & LASCANO GONZALES. — Implantation d'hypophyse et stimulations sexuelles. *C. R. S. B.* 1929, t. CII, p. 864-866 ; et 1931, t. CVII, p. 1201-1202.

IWAO & OCHIAI (A.). — Uber das resultat des Homotransplantations des Hypophyses ins Knochenmark des Kaninchens. *Trans. Soc. Path. Japonicae*, 1935, t. XXV, p. 610.

JOHNSON, GANN, FOSTER & COCO. — Les effets d'hétérogreffes hypophysaires chez l'écureuil mâle adulte mais inactif au point de vue génital. *Endocrinology*, 1934, t. XVIII, p. 86.

KARR (K.-Z.). — Morphological response of the transplanted hypophyse to castration and thyroïdectomie. *C. R. Ac. Sc. U.R.S.S.*, 1939, t. XXIII, p. 499.

KATZMANN, WADE & DOISY. — Effects of Chronic implantation of rats with pituitary of same species *Endrocrinology*, 1937, t. XXI, p. 1-7.

KAUFMANN (J.-P.). — Influence de l'extirpation du ganglion sympathique cervical supérieur sur la struc-

ture de l'hypophyse chez les lapins. *Bull. Biol. et Méd. Exp. U.R.S.S.*, 1937, t. IV, p. 17.

KOLPAKOV. — Effet du prolan et de la glande pituitaire implantée sur les oiseaux hypophysectomisés. *Méd. Zhur.* 1935, t. V, p. 307-311.

KORANYI (A.) & KYLIN (E.). — Etudes sur la pression et la glycémie des lapins après une implantation pituitaire. *Svenska läk-tidning*, 1938, t. XXXV, p. 756-762.

KROC & BRENEMAN (W.-R.). — Response of chick testes and ovaries to rat pituitary implants. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1936, t. XXXV, p. 381-383.

KYLIN (E). — Animal experiment and clinical résults. *Svenska Läk. tidning*, 1936, t. XXXIII, p. 1859-1866 ; *Acta Méd. Sc.* 1937, t. XCI, p. 428-434 et *Klin. Woch.*, 1937, t. XVI, p. 447-448.

— Mechanism of beneficial effects of pituitary grafts. *Svenska Läk. tidning*, 1940, t. XXXVII, p. 172-186.

KYLIN (E.) & KORANYI (A.). — Blood pressure and blood sugar in rabbits following transplantation. *Klin Woch.*, 1938, t. XVII, p. 668-669 et *Svenska Läk tidning*, 1938, 20 mai, p. 756-762.

LERICHE. — Position de la question des greffes de tissu glandulaire chez les animaux et l'homme. *II^e Journées Médicales du Maroc, Maroc Médical*, avril 1928, pages 12-19.

LEVY & BLALOCK. — Une méthode de transplantation de la glande surrénale du chien (au cou) avec rétablissement de la circulation sanguine. *Annals of surgery*, 1939, n° 1, pp. 84-98.

LŒB (L.). — Transplantation and individuality. *Physiol. Reviews.*, 1930, vol. 10, pp.547-616.

MARTINS (Th.). — Altération histologique et fonctionnement des greffes de l'hypophyse chez le rat. *C. R. S. B.*, 1936, t. CXXIII, p. 699 et 702.

MAY (R.-M.). — La greffe bréphoblastique. *Presse Médicale*, 16 novembre 1935.

— Greffe bréphoplastique de l'hypophyse chez le rat. *C. R. S. B.*, 1935, t. CXX, p. 867-870 et t. CXXIV, p. 920-922.

— La greffe bréphoplastique de l'hypophyse. Les Régulations hormonales. *Baillière*, 1937, p. 79.

— La cellule embryonnaire. *N. R. F.*, 1938, coll. *L'avenir de la Science.*

— Nouvelles recherches sur la greffe bréphoplastique. *Thèse Médecine, Paris*, 1939.

MOORE & PRICE. — Certains effets des homotransplantations de la pituitaire fraiche et de la substance gonodostimulante de l'urine de femmes enceintes sur le tractus reproducteur du mâle. *Amer. Journ. Phys.*, 1931, t. XXIX, pp. 197-208.

NELSON (W.-O.). — Modifications de l'hypophyse de cobayes castrés et cryptorchides. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1935, p. 1605-1607.

OCHIAI (A.). — Homotransplantation of parathyroïd and pituitary into great omentum in adult rabbits. *Tr. Soc. Path. Jap.* 1939, t. XXIX, p. 549-552.

PETTINARI. — La greffe ovarienne. *Thèse Paris*, 1925.

PHELPS (O.), ELLISON (E.-T.) & BURCH (J.-C.). — Survival structure and function of pituitary grafts in untreated rats and in rats injected with oestrogen. *Endocrinology*, 1939, t. XXV, p. 227.

QUEEN (Mac Williams). — Comportement maternel chez les rats mâles consécutif à l'implantation hypophysaire. *Science*, 1935, t. LXXXII, p. 67-68.

RICHTER (C.-P.). — *Amer. J. Physiol.*, 1936, t. CVI, p. 80.

RICHTER & ECKERT. — Les effets d'injection d'hypophyse et de greffes sur l'activité des rats hypophysectomisés. *Endocrinology*, 1937, t. XXI, p. 481-488.

ROJAS & MANFREDI. — Greffe de parathyroïde dans l'hypoparathyroïdisme expérimental. *C. R. S. B.*, 1938, t. CXXVII, p. 26.

SAAR (Von). — Zentrabl. für chir., 1909, n° 31, p. 51-52.

SCHMIDT (I.-G.). — Effects of implants from normal mature guinea pigs on the sex organs of immature guinea pigs. *Endocrinology*, 1937, t. XXI, p. 461-468.

— Effects of implants grom guinea pigs with irradiated ovaries on sex organs of immature guinea pigs. *Endocrinology*, 1937, t. XXI, p. 469-475.

SCHWEIZER, CHARIPPER & HATERIUS. — Replacement capacity and non cyclic behaviour of homoplastic anterior pituitary grafts. *Endocrinology*, 1937, t. XXI, p. 30-39.

SCHWEIZER, CHARIPPER & KLEINBERG. — Functional activity of anterior pituitary grafts in adult male guinea pig. *Endocrinology*, 1940, t. XXVI, pages 979-985.

SIEGERT (F.). — Effet des implantations d'hypophyse sous certaines conditions. *Klin Woch.*, 1933, p. 145.

— Effet de l'implantation d'hypophyse sur l'appareil génital de l'animal infantile en tenant compte de l'influence de la fonction ovarienne et de la grossesse, de même qu'après castration. *Arch. f. Gynäk.* 1932, t. CLII, pages 25-32.

SILVESTRONI. — Homoplastic transplantation of gonadopituitary body and suprarenal in rats. *Exper. Arch. di Biol.* 1938, t. XCII, p. 523-538.

SMITH (P.-E.). — Ablation and transplantation of the hypophyse. *Anat. Rec.* 1926, t. XXXII, p. 221.

— Maturation sexuelle précoce par greffes d'hypophyse. *Amer. J. Physiol.* 1927, t. LXXX, p. 114-125.

SMITH & ENGLE. — Maturité sexuelle précoce chez la souris provoquée par des greffes pituitaires. *Anat. Rec.* 1927, t. XXXV, p. 22 et *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.* 1927, t. XXIV, p. 561-562.

SOUSA-PEREIRA. — L'influence de greffes répétées d'hypophyse, de corps thyroïde, de testicule, d'ovaire et de parathyroïde sur la croissance des os longs. *Lyon Chir.* 1937, t. XXXIV, n° 6.

STONE, OWINGS & GEY. — Transplantations de greffes vivantes de thyroïde et parathyroïde. *Annals of Surgery*, 1934, p. 613.

STRONG. — Genetics of pituitary and ovary grafts. *J. of Heredity*, 1936, t. XXVII, p. 219-223.

TSUCHIMOTO (S.). — Rapport entre la glande endocrine et le cycle œstral ; sur l'ovulation dans un cas

de transplantation du L. A. de l'hypophyse chez des rats femelles albinos très jeunes. *Jap. Journ. Exp. Méd.*, 20 août 1933, p. 349-351.

TURNER (C.-D.), RITAHAFFEN & LYLE SAINT-AMANT. — Persistance du tissu médullaire dans les homogreffes de surrénales. *Proc. of Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1939, juin, p. 474-476.

VOSS (H.-E.) & LŒWE (S.). — Puberté précoce par implantation de L. A. d'hypophyse. *Arch. d. ges. Physiol.*, 1928, t. CCXVIII, p. 604-609.

WATERMANN. — Heteroplastic transplantation of embryonic tissues of rabbits and rats. *Amer. J. Anat.* 1936, t. LX, p. 1-25.

WATRIN & FLORENTI. — Etude des glandes endocrines après implantation du L. A. d'hypophyse chez la femme impubère. *C. R. S. B.*, 1932, t. CX, pages 1161-1163.

WOLFE (J.-M.), KIRTZ (M.-M.) & LŒB. — Cellular constitution of transplants of anterior hypophyse in inbred strains of mice. *Amer. J. Cancer*, 1940, t. XXXVIII, p. 239-242.

YASUMOTO (K.). — Epreuves biologiques fonctionnelles du L. A. d'hypophyse par des essais d'implantation. Sur le sort du L. A. d'hypophyse implanté. *Okayama Igakkai Zasshi.* nov. 1933, t. XLV, pages 2744-2745 et 2757-2778.

GREFFES CHIRURGICALES

AOUSLENDER (Hélène). — Résultats proches et éloignés des greffes de glandes endocrines. *Revue d'Endocrinol.* 1936, p. 246.

BAILEY & KEELE (K.-D.). — Addison's disease treated by adrenal grafting. *Proc. Roy. Soc. Méd.*, 1935, v. 29, p. 42-43.

BARBAROSSA. — Behaviour of prolanuria in man after transplantation of pituitary of calf. *Riforma Med.*, 1940, t. LVI, p. 907-909.

BERGMANN (V.). — Transplantation d'hypophyse. *Deutsche. Méd. Woch.* 1934, n° 4 et 5.

BOGORAZ. — Transplantation of cadavers pituitary in dwarfs. *Acta Medica URSS*, 1938, t. I p. 521-533.

COLLIN (R.) & DROUET (P.-L.). — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test de fonctionnement hypophysaire. *Bull. de l'Acad. de Méd.* 1933, t. CIX, p. 794-802.

EHRHARDT & KITTEL. — Greffes hypophysaires dans le traitement des insuffisances pituitaires. *Zeit. f. Klin. Méd.* 1937, t. CXXXII, p. 246-263.

EHRHARDT & WIESBADER. — Effet de l'implantation du L. A. d'hypophyse sur la dysfonction hypophysaire, dystrophie adiposo-génitale et aménorrhée. *Münch. Méd. Woch.*, 1928, t. LXXV, p. 812-813.

EISELSBERG (Von). — *Arch. f. Klin. Chir.* 1921, t. CXVIII p. 387.

GAMA (Carlos). — Transplantation d'hypophyse de bœuf à l'homme. *Sao-Paulo*, 1936, 32 pages.

HIRSCH (O.). — Roles of hypophyse and hypothalamus in diabetes insipidus ; observations on patients and implantation of animal and human pituitary. *Wien. Klin. Woch.* 1937, t. L, p. 299-300.

HYLANDER (F.). — Heterotransplantation de la pituitaire suivant Kylin. *Svenska Läk. Tidningen.*, 1938, t. XXXV, p. 603-613 et 729-739.

JENTZER. — Greffe d'hypophyse de mouton dans un cas de maladie de Simmonds. *Journal Intern. de Chir.* 1939.

KYLIN. — Résultats dans la maladie de Simmonds, (23 cas) et dans la dystrophie adisposo-génitale (1 cas). *Klin. Woch.*, 1936, t. XV, p. 1756-1760.

— Nouvelles expériences cliniques. *Méd. Klin.*, 1937, t. XXXIII, p. 1497-1500.

— Psoriasis traité avec succès par la transplantation hypophysaire. *Svenska Läk. Tidning.*, 1938, t. XXXV, p. 1123-1124.

— Transplantation de l'hypophyse dans le traitement de la maigreur de la puberté tardive. *Acta Medica Scand.*, 1938, t. XCI, p. 75-79.

— Quatre ans d'expérience. Brève revue de physiologie pathologique de la région hypophysaire et hypothalamique. *Svenska Läk. Tidning*, 1939, t. XXXVI, p. 401-404.

— Greffe d'hypophyse dans le psoriasis. *Svenska Läk tidning.* 1939, t. XXXVI, p. 1659-1664.

— Greffe d'hypophyse dans le diabète insipide. *Acta Medica Scandin.* 1939, p. 101, et p. 566-567.

— Régulation hormonale de la croissance des cheveux. *Acta Medica Scandin.* 1940, t. XXXIII, p. 144-151.

KYLIN & DICKER (E.). — Rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'alopécie totale. *Acta Medica Scand.* 1939, t. CI, p. 485.

LERICHE. — De la réactivation des glandes à sécrétion interne dans les syndromes d'insuffisance. *Revue de Chirurgie,* 1937.

LOMBARD (P.). — La migration testiculaire est un phénomène hormonal. *Bull. de la Soc. de Chir.* 1934, p.878.

— Greffe d'hypophyse de singe dans l'ectopie testiculaire. *Congrès de Chirurgie,* 1937.

LOMBARD (P.) & GROS (G.). — Greffe d'hypophyse de singe dans l'ectopie testiculaire. *Mém. Acad. Chir.* 1939, t. LXV, p. 755-757.

LUCHETTI. — Technic of transplantation of bovine pituitary to human. *El Dia Medico,* 1939, t. XI, pages 962-963.

MATOLAY (Von). — Transplantation of calf's pituitary in diabetes insipidus. *Arch. für Klin. Chir.* 1938, t. CXCI, p. 73-78.

MEYER (Walter-Constantin). — Traitement de la maigreur hypophysaire. *Deutsche Arch. für Klin. Méd.* 1938, t. CLXXXII, p. 351-368.

NIEHANS (Paul). — Les glandes endocrines du cerveau. *Ed. Hans Hubert, Berne,* 1938.

PENDE. — Greffes pluriglandulaires hétéroplastiques dans le traitement des endocrinopathies. *Presse Médicale*, 1927, p. 1507.

RISSEL (E.). — *Wien. Klin. Woch.* 1940, t. LIII, pages 320-322.

RUEDER & WOLF. — Organothérapie de substitution dans le diabète insipide (implantation d'une hypophyse hétérogène). *Deutsche Med. Woch.* 1933, t. LIX, p. 1696-1699.

SACORRAFOS. — Recherches expérimentales et biologiques sur le diabète insipide. (Greffe d'hypophyse de veau à un malade). *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1933, t.CIX, p. 453-461.

SJOVALL (E.). — Heterotransplantation in man. *Acta path. et microb. Scandin.*, 1938, suppl. 1938, pages 111-117.

STANLEY (L.-L.) & HAWKINS (J.-O.). — Implantation des glandes pituitaires antérieures dans l'alocépie. *Med. Journ. et Rec.* 1933, t. CXXXVII, p. 462-463.

STONE, OWINGS & GEY. — Greffes de glandes thyroïdes et parathyroïdes. *Surg. Gynec. Obst.* février 1935.

— Greffes de thyroïdes et de parathyroïdes. *Arch. franco-belge de Chir.* avril 1936, p. 297.

VOGT (E.). — Traitement de la maigreur et de l'aménorrhée secondaire par l'implantation de l'hypophyse d'un nouveau-né et par le Progynon et le Proluton. *Med. Klin.* 1935, t. XXXI, p. 1393-1394.

WALDORP (C.-P.), REFORZO (J.), MEMBRIVES & LUCHETTI. — Implantation d'hypophyse de bœuf chez l'homme. Résultats des auteurs. *Prensa Medica Argentina*, 1939, t. XXVI, p. 1179-1194.

WESTMAN (A.). — Clinical and experimental investigations. *Nordisk Medecine*, 1939, t. IV, p. 3137-3139.

— Clinical and experimental study. *Acta Obst. et Gynec. Scandin.* 1940, t. XX, p. 118-127.

VU :

Le Président de Thèse,

LOMBARD.

Le Doyen,

LEBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Alger, le 18 Juillet 1942.

Le Recteur,

HARDY.

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

TABLE DES MATIERES

PAGES

Introduction 17

LE PROBLEME BIOLOGIQUE DE LA GREFFE DE TISSU ENDOCRINIEN

I. — Définitions 27

II. — Devenir histologique des différents types de greffes 31

A. — L'autogreffe 31

B. — La syngénésiogreffe 34

C. — L'homogreffe 36

D. — Greffe entre variétés d'une même espèce ou entre espèces rapprochées 38

E. — L'hétérogreffe 38

III. — Greffe et individualité 40

Théorie des différentiels d'organismes 40

Greffe et génétique : l'individualité génétique .. 42

L'individualité acquise 45

PAGES

IV. — Les méthodes nouvelles 47

1. — La greffe bréphoplastique 47

A. — Les bases de la méthode 47

B. — Les résultats 49

C. — L'interprétation des faits 51

D. — L'hétérogreffe bréphoplastique 53

2. — La greffe après culture in vitro 55

A. — Les faits 55

B. — L'interprétation 57

V. — Les facteurs extrinsèques du succès 59

1° L'âge 59

a) du donneur 59

b) du receveur 60

2° La carence hormonale du receveur 61

3° Le siège de la greffe 62

4° La technique de la greffe endocrinienne 70

LA GREFFE HYPOPHYSAIRE EXPERIMENTALE

PAGES

LA GREFFE DU LOBE ANTÉRIEUR 77

A. — L'autogreffe 79

B. — L'homogreffe 80

1° Reprise histologique et structure de l'hypophyse greffée 81

Expérimentation personnelle : La greffe hypophysaire intra-médulaire après hypophysectomie chez le chat 84

2° Possibilités fonctionnelles de l'homogreffe.. 98

I. — La greffe peut-elle remplacer l'hypophyse absente ? 99

— Action sur la croissance 99

— Action sur les glandes sexuelles .. 99

a) sur l'appareil génital femelle 99

b) sur l'appareil génital mâle 104

— Action sur les thyroïdes et les surrénales 107

II. — Action stimulatrice de la greffe.... 109

— Stimulation de la croissance 109

— Stimulation de l'ovaire 111

PAGES

C. — L'homogreffe de la pituitaire développée in vitro 113

D. — La greffe bréphoplastique d'hypophyse .. 117

1. Chez le mâle 117

2. Chez la femelle 121

E. — L'hétérogreffe 124

La greffe du lobe postérieur 127

Greffe hypophysaire et antihormones 129

ETUDE CLINIQUE

A. — Maladie de Simmonds 139

B. — Aménorrhées et insuffisances ovariennes d'origine hypohysaire 169

C. — Diabète insipide 175

D. — Syndrome adiposo-génital 192

E. — Ectopie testiculaire 201

F. — Nanisme hypophysaire 204

G. — Autres syndromes d'insuffisance hypophysaire 207

Interprétation des résultats et indications 209

Comment agit la greffe 212

Conclusions 215

Bibliographie 221